

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1938-1939 — N° 300

DES VARIATIONS DU TAUX  
DES  
DIVERS COMPOSÉS AZOTÉS  
DU SÉRUM SANGUIN

CHEZ DES CHIENS ATTEINTS D'HÉPATITE, DE NÉPHRITE  
OU D'HÉPATONÉPHRITE EXPÉRIMENTALES

THÈSE POUR LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ

Mention « PHARMACIE »

*Présentée et soutenue publiquement le Lundi 19 Juin 1939*

PAR

**Robert-Yves MARTINET**

Né à Bosmereau-les-Mines (Creuse), le 19 Décembre 1915

|                          |   |                                |           |
|--------------------------|---|--------------------------------|-----------|
| Examinateurs de la Thèse | { | MM. AUBERTIN, professeur ..... | Président |
|                          |   | LABAT, professeur .....        | Juges     |
|                          |   | GOLSE, professeur .....        |           |
|                          |   | VITTE, professeur .....        |           |

BORDEAUX  
IMPRIMERIE E. DROUILLARD  
PLACE DE LA VICTOIRE, 3

1939





Digitized by the Internet Archive  
in 2026



UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1938-1939 - N° 300

DES VARIATIONS DU TAUX  
DES  
DIVERS COMPOSÉS AZOTÉS  
DU SÉRUM SANGUIN

CHEZ DES CHIENS ATTEINTS D'HÉPATITE, DE NÉPHRITE  
OU D'HÉPATONÉPHRITE EXPÉRIMENTALES

THESE POUR LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ

Mention « PHARMACIE »

*Présentée et soutenue publiquement le Lundi 19 Juin 1939*

PAR

**Robert-Yves MARTINET**

Né à Bosmereau-les-Mines (Creuse), le 19 Décembre 1915

|                          |   |                                |                  |
|--------------------------|---|--------------------------------|------------------|
| Examinateurs de la Thèse | { | MM. AUBERTIN, professeur ..... | <i>Président</i> |
|                          |   | LABAT, professeur.....         | <i>Juges</i>     |
|                          |   | GOLSE, professeur.....         |                  |
|                          |   | VITTE, professeur.....         |                  |

BORDEAUX  
IMPRIMERIE E. DROUILLARD  
PLACE DE LA VICTOIRE, 3

1939

## FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

**DOYEN : M. MAURIAC. — ASSESSEUR : M. LABAT**

**DOYEN HONORAIRE : M. C. SIGALAS**

**PROFESSEURS HONORAIRES :**

MM. POUSSON, MOURE, BARTHE, DENIGÈS, BEILLE, CASSAËT,  
CHAVANNAZ, C. SIGALAS, SABRAZÈS, BÉGOUIN, DUPOUY.

## PROFESSEURS :

|                                                               |                    |                                                            |           |
|---------------------------------------------------------------|--------------------|------------------------------------------------------------|-----------|
|                                                               | MM.                |                                                            | MM.       |
| Clinique médicale .....                                       | MAURIAC<br>DUPÉRIÉ | Physiologie.....                                           | FABRE     |
| Clinique chirurgicale et gynécologique...                     | GUYOT              | Clinique ophtalmologique ..                                | TEULIÈRES |
| Clinique chirurgicale .....                                   | PAPIN              | Clinique chirurgicale infan-<br>tile et orthopédie .....   | ROCHER    |
| Pathologie et thérapeutique générales...                      | CARLES             | Clinique médicale des mala-<br>dies des enfants .....      | CRUCHET   |
| Clinique d'accouchements...                                   | ANDÉRODIAS         | Clinie biologique et médicale .....                        | MACHEBEUF |
| Anatomie pathologique et<br>microscopie clinique .....        | DAMADE             | Physique médicale et pharmaceutique ..                     | WANGERMEZ |
| Anatomie .....                                                | VILLEMEN           | Médecine coloniale et Clini-<br>que des maladies exotiques | BONNIN    |
| Anatomie générale et histologie .....                         | G. DUBREUIL        | Clinique des maladies cuta-<br>nées et syphilitiques.....  | PETGES    |
| Hygiène .....                                                 | LEURET             | Clinique des maladies des<br>voies urinaires.....          | DUVERGEY  |
| Médecine légale et dentologie .....                           | LANDE              | Clinique des maladies nerveuses et mentales                | ABADIE    |
| Electroradiologie et clinique<br>d'électricité médicale ..... | RÉCHOU             | Clinique d'oto-rhino-laryngologie .....                    | PORTMANN  |
| Chimie .....                                                  | CHELLE             | Toxicologie et hygiène appliquée .....                     | LABAT     |
| Botanique et matière médicale .....                           | GOLSE              | Hydrologie thérapeutique et<br>Climatologie .....          | CREYX     |
| Pharmacie .....                                               | VITTE              | Clinique odonto stomatologique.....                        | DUBECO    |
| Zoologie et parasitologie .....                               | MANDOUL            |                                                            |           |
| Médecine expérimentale .....                                  | AUBERTIN           |                                                            |           |

MM. LACOSTE (Histologie), PERY (Obstétrique), PERRENS (Maladies mentales),  
R. SIGALAS (Parasitologie et sciences naturelles), JEANNENEY (Chirurgie générale).

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

|                        | MM.             |                                                 | MM.                                            |
|------------------------|-----------------|-------------------------------------------------|------------------------------------------------|
| Anatomie.....          | DUFOUR          | Chirurgie générale.....                         | CHARRIER<br>LOUBAT<br>MASSÉ<br>DARGET<br>N.... |
| Physiologie.....       | N....           | Obstétrique.....                                | RIVIÈRE                                        |
|                        | PIECHAUD        | Ophthalmologie.....                             | BEAUVIEUX                                      |
|                        | DELMAS-MARSALET | Oto-rhino-laryngologie.....                     | DESPONS                                        |
| Médecine générale..... | DE GRAILLY      | Dermatologie et syphiligraphie.....             | JOULIA                                         |
|                        | FONTAN          | Physique médicale.....                          | N....                                          |
|                        | BROUSTET        | Chimie générale pharmaceut. et toxicologie..... | N....                                          |
|                        | DERVILLEE       |                                                 |                                                |
|                        | N....           |                                                 |                                                |

## COURS COMPLÉMENTAIRES :

|                                                                                                  |                 |                                           |                     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|-------------------------------------------|---------------------|
|                                                                                                  | MM.             |                                           | MM.                 |
| Médecine opératoire .....                                                                        | JEANNENEY       | Ophthalmologie .....                      | GARANNES (en congé) |
| Accouchements .....                                                                              | RIVIÈRE         | Physique médicale et pharmaceutique ..... | AURIAC              |
| Pathologie médicale .....                                                                        | DELMAS-MARSALET | Anatomie .....                            | J. BEAUVIEUX        |
| Puériculture .....                                                                               | FAUGÈRE         | Chimie minérale .....                     | CASTAGNOU           |
| Zoologie et parasitologie .....                                                                  | R. SIGALAS      | Botanique .....                           | GIRARD              |
| Médecine légale .....                                                                            | DERVILLEE       | Pharmacie galénique .....                 | MESNARD             |
| Urologie .....                                                                                   | DARGET          | Bactériologie .....                       | MOUREAU             |
| Législation pharmaceutique .....                                                                 | POPLAWSKI       | Physiologie .....                         | PETITEAU            |
| Orthopédie chez l'adulte, pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes. |                 |                                           |                     |

*Le Secrétaire de la Faculté :* ROUGERIE.

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

A MON GRAND-PÈRE

---

A MA MÈRE ET A MON PÈRE

---

A MA SŒUR

---

A MA FIANCÉE

---

A MES PARENTS

A MES AMIS

---

A MES CAMARADES DU LABORATOIRE  
DE MÉDECINE EXPÉRIMENTALE

---

A MES CAMARADES DE L'INTERNAT EN PHARMACIE  
ET DE L'INTERNAT EN MÉDECINE

A MON MAITRE DE STAGE, MONSIEUR RENÉ GUYOT

PHARMACIEN

LICENCIÉ ÈS SCIENCES

---

A MES MAITRES DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE  
ET DES HOPITAUX DE BORDEAUX

---

A MES AMIS, LES DOCTEURS DE LACHAUD  
SARIC ET CASTAGNOU

---

A MONSIEUR LE DOCTEUR M. MOUREAU  
ASSISTANT DU LABORATOIRE DE MÉDECINE EXPÉRIMENTALE  
CHARGÉ DU COURS DE BACTÉRIOLOGIE

A MONSIEUR LE PROFESSEUR A. LACOSTE

DOCTEUR ÈS SCIENCES  
CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR  
CROIX DE GUERRE  
OFFICIER DE L'INSTRUCTION PUBLIQUE

Que nous sommes très heureux de  
voir siéger à notre Jury de Thèse.

---

A MONSIEUR LE PROFESSEUR M. MACHEBŒUF

PROFESSEUR DE CHIMIE BIOLOGIQUE  
DOCTEUR ÈS SCIENCES  
CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR  
OFFICIER D'ACADÉMIE

Qui nous reçut dans son laboratoire  
et nous conseilla avec tant d'ama-  
bilité.

---

A MONSIEUR LE PROFESSEUR G. VITTE

PROFESSEUR DE PHARMACIE  
PHARMACIEN DES HÔPITAUX  
OFFICIER D'ACADÉMIE

Qui nous a montré à maintes repri-  
ses une bienveillance dont nous  
lui sommes reconnaissant.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR GOLSE

PROFESSEUR DE BOTANIQUE ET MATIÈRE MÉDICALE

DOCTEUR ÈS SCIENCES

PHARMACIEN DES HÔPITAUX

OFFICIER DE L'INSTRUCTION PUBLIQUE

Qu'il trouve ici l'expression de notre  
vive reconnaissance et de notre  
respectueuse admiration.

---

A MONSIEUR LE PROFESSEUR L. CHELLE

PROFESSEUR DE CHIMIE

MEMBRE CORRESPONDANT DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

OFFICIER DE L'INSTRUCTION PUBLIQUE

Qui fut pour nous toujours d'une  
grande bienveillance.

---

A MONSIEUR LE PROFESSEUR A. LABAT

PROFESSEUR DE TOXICOLOGIE ET D'HYGIÈNE APPLIQUÉE

PHARMACIEN-CHEF DES HÔPITAUX

CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

OFFICIER DE L'INSTRUCTION PUBLIQUE

Que nous remercions de l'intérêt  
qu'il nous a témoigné et de  
l'honneur qu'il nous fait en sié-  
geant à notre Jury de Thèse.

A NOTRE MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE  
MONSIEUR LE PROFESSEUR E. AUBERTIN

PROFESSEUR DE MÉDECINE EXPÉRIMENTALE

MÉDECIN DES HÔPITAUX

CROIX DE GUERRE

OFFICIER DE L'INSTRUCTION PUBLIQUE.

MON CHER MAÎTRE,

La façon dont vous vivez est le plus bel exemple que vous puissiez donner à ceux qui vous approchent. Nous sommes fier d'être votre élève et d'avoir collaboré dans une faible mesure à votre travail. Les mots nous manquent pour vous dire toute notre admiration et notre reconnaissance. Si cette thèse n'est pas trop indigne de vous, notre vœu le plus cher aura été rempli.

DES VARIATIONS DU TAUX  
DES  
DIVERS COMPOSÉS AZOTÉS  
DU SÉRUM SANGUIN

CHEZ DES CHIENS ATTEINTS D'HÉPATITE, DE NÉPHRITE  
OU D'HÉPATONÉPHRITE EXPÉRIMENTALES

---

AVANT-PROPOS

---

Ce n'est pas sans quelque mélancolie que nous allons quitter le Laboratoire de Médecine Expérimentale où, pendant plus de deux ans, chaque jour, nous avons élaboré ce travail.

Tous nos remerciements vont d'abord à M. le Professeur Aubertin qui nous a dirigé dans nos expériences avec tant d'attention et n'a cessé de nous prodiguer aide et conseil, tant pour l'élaboration que pour la rédaction de ce travail.

Nous remercions également M. le Docteur Moureau qui fut toujours pour nous d'un appui si bienveillant.

Pendant ces deux années, de solides amitiés se sont nouées avec des camarades très sympathiques, les Docteurs de Lachaud, Saric et Castagnou. C'est grâce à ce dernier que nous sommes entré au Laboratoire de Médecine Expérimentale, et combien de fois avons-nous eu recours à ses conseils, à son ingéniosité et à son expérience.

Qu'il trouve ici l'assurance de notre reconnaissance et de notre amitié fidèle.

Nous n'aurions garde d'oublier M<sup>me</sup> Castagnou, M<sup>lle</sup> Saint-Pastous et le personnel du Laboratoire de Médecine Expérimentale, dont l'aide, gracieusement donnée, nous fut indispensable pour la réalisation de ce travail.

---

## CHAPITRE PREMIER

---

### Historique

Ce n'est que quelques années après les travaux de Widal sur le dosage de l'urée en clinique, montrant que ce corps constituait la majeure partie des composés azotés retenus, que Chauffard [30] et Brodin [15] attirèrent les premiers l'attention sur la fraction non uréique de l'azote non protéique du sang, ou azote résiduel.

Brodin [15] a conclu dans sa thèse que *l'azote résiduel* s'élève, dans tous les cas de lésions hépatiques, proportionnellement à l'altération du foie et qu'au contraire il reste normal chez les malades atteints de lésions rénales. Il attribua une grande importance à la détermination de cet azote résiduel pour le diagnostic de l'insuffisance hépatique et il déclara même : « l'azote résiduel est au foie ce que l'urée est au rein ».

En 1919, Carnot, Gérard et M<sup>lle</sup> Moissonnier [24] crurent pouvoir affirmer que chez les brightiques l'azote résiduel augmente considérablement au cours des rétentions azotées accompagnées d'accidents toxiques et, vu la faible toxicité de l'urée, ils attribuèrent l'apparition de ces accidents à l'augmentation de ce facteur.

A partir de ce moment les opinions se divisèrent en deux groupes.

Le premier, avec Widal et Ronchèse, Brodin [16-17], Laudat [86-87], admit que dans le brightisme, quelles que soient les manifestations cliniques, la rétention azotée porte

surtout sur l'urée alors que l'azote résiduel est normal ou très légèrement élevé. Pour Brodin l'augmentation de ce dernier dans les néphrites serait due à une altération coexistante du foie.

Le deuxième groupe, avec Carnot, Girard et M<sup>lle</sup> Moissonnier [24], Chabanier et de Castro de Galhardo [28], Gruat et Rathery [66], admit au contraire que l'augmentation de l'azote résiduel était la cause des accidents toxiques des grandes azotémies.

Le dosage de l'azote résiduel fut pratiqué par de nombreux auteurs, tant en France qu'à l'étranger, et Lebermann [90], Francke [54], Straube [121], Strauss [122], Davidovitch [38], Dalmatoff [37], Chasatzky [29], Paolini [110], Nonnenbruch [105-106] mirent en évidence l'élévation de cette valeur au cours des néphrites et au cours des insuffisances hépatiques.

Au test constitué par l'azote résiduel, Labbé et Nepveux et Szczelich [78-79-80] préférèrent le *rapport azotémique* qui s'exprime ainsi : 
$$R A = \frac{N \text{ urémique}}{N \text{ total}}$$

Ce rapport s'élève dans les néphrites où il doit être considéré comme un index de rétention et baisse dans tous les cas d'insuffisance hépatique, où il indique alors un trouble du métabolisme azoté. Paolini [110] dans les cas d'insuffisance hépatique et Dubois [40] dans le pronostic des scléroses rénales ont attribué également une grande importance à ce rapport.

Davidovitch [38] étudia dans sa thèse l'azote résiduel et constata son augmentation au cours de l'insuffisance hépatique et au cours des néphrites urémigènes, mais il conseilla d'effectuer, au lieu du dosage de l'azote résiduel en bloc, celui de ses différents éléments.

Dans de nombreux articles Puech et Cristol [33-34-35-36], Fiessenger, Olivier, Herbain et Lancon [47-48-49-50] ont étudié les *polypeptides sanguins* et leurs modes de dosage. Ils ont établi de nouveaux rapports dans les maladies de foie. Tels sont :

L'indice d'insuffisance de clivage ;  $\frac{\text{N polypeptidique}}{\text{N total}}$

L'indice de désamination :  $\frac{\text{N aminé total}}{\text{N total}}$

Ces mêmes auteurs ont constaté une élévation du taux des polypeptides au cours des néphrites et, comme l'ont indiqué aussi Duval, Roux et Goiffon [43-44], pendant les accidents d'azotémie post-opératoires. Ces polypeptides n'augmentent d'ailleurs pas parallèlement à l'urée et leur dose excessive serait d'un pronostic très grave, car ce seraient ces composés qui provoqueraient les troubles toxiques observés.

Prunell y Sirta et F.-C. Canale [115], de même que Manzi [96] sont complètement d'accord avec les auteurs précédents. Ils ont constaté également une hyperpolypeptidémie dans les insuffisances hépatiques et dans certains genres de néphrites. Beneditti [12] a noté une augmentation des polypeptides dans la cirrhose de Laennec et dans le coma hépatique, mais, contrairement aux auteurs français, il dénie toute action toxique à ces corps.

Panayotopoulos et Gajdos [108] ont trouvé que dans tous les cas où l'on pouvait observer une hyperpolypeptidémie il existait une hyperpolypeptidasémie.

Certains auteurs ont attiré l'attention sur le dosage de l'ammoniaque. Polonoski et Boulanger [112-113] ont conclu que l'élimination de l'*ammoniaque* était toujours diminuée quand il y avait une altération du rein. De même Sacchi [119] a observé que l'hyperammoniurie provoquée était faible lorsque le rein est lésé. Burchi [20], Caulaer, Deviller et Hoff [26] ont constaté une hyperammoniémie chez les hépatiques. Monguio et Krause [101] ont administré du glycolle à des animaux par voie digestive ou par voie intraveineuse et ils ont constaté une augmentation du taux de l'ammoniaque dans le sang. Kohn et Stein [76] ont observé une élévation forte et durable de l'ammoniaque

sanguin après injection de glycocolle chez des hépatiques, alors que chez des hommes normaux cette élévation n'est que faible et passagère.

Dans les affections hépatiques, de nombreux auteurs parmi lesquels on peut citer Glaessner [61], Javal [74], Falk et Saxl [46], Jastrowitz [73], Labbé, Nepveux, Szczelich [78] ont trouvé une forte augmentation des *acides aminés* dans les urines. Cette augmentation détermine l'élévation de nombreux coefficients : coefficient de Maillard-Lanzenberg, coefficient ammoniacal corrigé de Fiessinger, Guillaumin et Walter, coefficient ammoniacal réduit de Hasselbruch dont on trouvera l'étude dans la thèse de Hirschberg [69]. Buffano [18] a étudié l'aminacidurie après injection intraveineuse de glycocolle.

Mais à la détermination de l'amino-acidurie s'est substitué le dosage des acides aminés dans le sang et Schmidt [120], Becher et Hermann [11], Usseglio et Oliaro [128], Gartseva et Myasnikov [58] ont constaté une forte élévation de ces corps dans les affections hépatiques.

On a pratiqué également le dosage de ces composés après avoir fait ingérer au sujet en expérience une certaine quantité d'acides aminés ou de substances génératrices de ces corps. Cette quantité, qui ne doit pas provoquer d'augmentation notable du taux des amino-acides dans les urines chez les sujets normaux, doit provoquer en principe chez les hépatiques une forte hyperamino-acidurie. On a ainsi utilisé dernièrement la gélatine (Mancke et Rohr) [95]; des protéines (1 gramme par kilogramme de poids du corps) (Cohen et Levin) [32] ou de la peptone (d'Ignazio) [71]. La plupart des auteurs ont obtenu des résultats satisfaisants, mais d'autres comme Oliva et d'Ignazio [107] ont rejeté ces méthodes comme sans intérêt.

Récemment, Bufano [19] a introduit le glycocolle par voie intraveineuse et il a effectué le dosage des amino-acides dans le sang quinze, vingt, trente et soixante minutes après l'injection. Chez les sujets normaux il y a d'abord

une chute du taux des acides aminés tandis que chez les hépatiques la courbe monte continuellement. D'autres auteurs ont utilisé cette méthode et ont confirmé les résultats de Bufano. Il faut citer parmi eux Caccury et Chiarrello [21], Michel [100], de Flora [53], Hoesch et Sievert [70], Lazzaro et Marotti [89].

Litchmann et Weiss [92] se sont attachés plus particulièrement au dosage dans les urines de la *tyrosine* dont la présence indiquerait une altération profonde du foie. Jankelson [72] a dosé ce corps dans le sang et, comme les auteurs précédents, il pense que son taux élevé est l'indice d'une forte insuffisance hépatique.

Loeper, Lemaire et Lesure [94] ont constaté l'élévation de la tyrosine dans le sang au cours des hépatites et conclu à l'importance de ce test pour le pronostic de la maladie.

D'autres auteurs, parmi lesquels Elsworth [45] et Hirrais [68], ont remarqué au cours de l'insuffisance hépatique une élévation de la *guanidinémie*.

Il faut noter aussi la réaction xantho-protéique que Hoesch a trouvée positive chez les hépatiques et que Becher [10] a étudiée surtout dans les néphrites chroniques où elle est positive alors qu'elle ne l'est pas dans les néphrites aiguës.

Enfin signalons le grand intérêt que présente pour le diagnostic des insuffisances rénales le dosage de l'*indicanémie* et de la *phénolémie* d'après Krokiewicz [77], Monias et Shapiro [102], de l'indoxylémie (Thiers) [123] et des corps aromatiques en général d'après Francke [54].

L'étude de la *créatine* et de la *créatinine* dans le sang a retenu également l'attention de nombreux auteurs. Hagi, Paraschiv et Cimino [1], Cantarov et Davis [22], Varela, Fuentes et Duomarco [130], Turries [127], Jeanrean et Cristol [75], Rathery et Derot [116] ont observé l'augmentation de ces corps au cours des néphrites, surtout pendant la période aiguë. Les derniers auteurs mentionnés ont indiqué que l'augmentation de la créatinine dans le sang au

cours des néphrites chroniques constituait un pronostic très grave.

Chez les hépatiques, Rathery et Derot [117], Dunan et Vague [42], Nitzescu et Gontzea [104] ont constaté une élévation du taux de la créatine urinaire. Les derniers auteurs cités pratiquent même une épreuve à la créatine. L'injection de créatine, que les sujets normaux supportent très bien, provoque chez les hépatiques une forte créatinurie.

D'après les expériences de Binet et Codounis [14], les protéides seraient fortement influencés par la traversée du foie. Il se produirait selon ces auteurs une diminution des protéides totaux portant sur la globuline, ce qui élèverait le *quotient albumineux* albumine/globuline. Pourtant Fiesinger et M<sup>lle</sup> Gothie [51] n'ont pas observé de variations importantes de ce rapport après hépatectomie ou fistule d'Eck.

Pour Abrami et Wallich [2], Govaerts [64], Myers et Keefer, l'abaissement de ce rapport serait en relation étroite avec la présence d'ascite ou témoignerait d'un état pré-ascitique.

M<sup>lle</sup> Gothie [63] ne pense pas qu'il existe de corrélation entre l'ascite et l'abaissement du rapport albumine/globuline; et si elle admet que très souvent le quotient albumineux est assez bas dans les affections hépatiques, elle estime qu'il n'en est pas toujours ainsi et que l'importance de la dénivellation de ce rapport n'est pas en tout cas toujours proportionnelle au degré d'altération du foie. Les mêmes conclusions ont été données également par deux élèves de N. Fiessinger, Panayatopoulos et R. Gadjos [108].

Cependant, Tumer et Bockus [126], Filinski [52], Mea [99], Cionini [31], Lazzaro et Guillini [88] ont observé dans les cas d'insuffisance hépatique une hyposérinémie, une hyperglobulinémie et par suite un abaissement du rapport albumine/globuline.

C'est à Doyon [39] et ses collaborateurs que revient le

mérite d'avoir montré le rôle du foie dans l'élaboration du *fibrinogène* sanguin. Cependant le taux de la fibrinémie au cours des insuffisances hépatiques n'a pas fait l'objet de nombreuses recherches. Quelques auteurs pourtant, parmi lesquels Geill [60], Lian, Sassier et Frumusan [91], M<sup>lle</sup> Gauthereau [59], ont noté une diminution de cette substance dans le sang en cas d'insuffisance hépatique.

\*  
\*\*

Il résulte de cet exposé que les idées sont assez confuses en ce qui concerne les renseignements que peut donner l'étude des composés azotés du sang et des urines dans l'exploration fonctionnelle du foie et des reins.

Presque tous les travaux effectués sur ce sujet l'ont été d'ailleurs en clinique humaine, où l'interprétation des faits est souvent difficile car peu nombreux sont les cas dans lesquels il existe des syndromes purs et isolés d'altération hépatique ou d'altération rénale; et peu nombreux sont aussi ceux dans lesquels le diagnostic peut être confirmé par des examens histologiques faits dans des conditions de prélèvement satisfaisantes.

C'est pourquoi sur le conseil de M. le Professeur Aubertin, nous avons repris en partie l'étude de cette question du point de vue expérimental, au moins à certains égards, en nous efforçant autant que faire se peut de réaliser d'une part des syndromes purs et isolés d'insuffisance hépatique ou d'insuffisance rénale et, d'autre part, des syndromes associés d'hépto-néphrite.

La réalisation d'hépatite sans néphrite est possible grâce à une intoxication par le tétrachlorure de carbone ou par le phosphore administré directement dans l'estomac. Nous avons aussi pratiqué chez quelques chiens une ligature du cholédoque afin de déterminer un type spécial d'insuffisance hépatique dissociée, ne comportant secondairement que des troubles légers des autres fonctions du foie.

La production de néphrite sans hépatite peut être effec-

tuée par l'injection d'hémoglobine dans les veines, comme l'ont montré E. Aubertin, A. Lacoste, F. Sappey et R. Castagnou [3, 4, 5, 6, 7, 82, 83].

Quant aux hépato-néphrites, elles peuvent être produites par le nitrate d'urane, comme l'ont montré P. Mauriac et F. Traissac, ainsi que par l'administration de phosphore par voie sous-cutanée.

---

## CHAPITRE II

---

### **Techniques et conditions générales d'expérimentation**

Nous avons réalisé chez nos chiens des hépatites, des néphrites et des hépato-néphrites expérimentales et nous avons systématiquement pratiqué avant et dans des délais variables après l'intoxication, des analyses multiples portant sur le sang et les urines, ainsi que diverses épreuves d'exploration fonctionnelle.

Pour donner plus de rigueur à nos résultats, nos animaux furent tous constamment soumis à un régime identique; et celui-ci fut institué déjà une semaine au moins avant que ne fussent effectuées les premières analyses. Ce régime comportait 300 grammes de viande dégraissée, 300 grammes de pain, 40 grammes de végétaline, 10 grammes de sel et un litre et demi d'eau environ. Les animaux absorbèrent toujours complètement cette ration, sauf dans quelques cas où le chien gravement atteint ne s'alimentait que très peu.

Les examens portèrent sur les urines de vingt-quatre heures, recueillies en présence de thymol et conservées à la glacière, et sur du sang prélevé le matin à jeun.

#### EPREUVES FONCTIONNELLES

En dehors de ces diverses analyses, nous avons en outre pratiqué pour l'exploration des fonctions rénales : la recherche de la constante d'Ambard et l'épreuve de la

phénol-sulfone-phtaléine; et pour celle des fonctions hépatiques : l'épreuve du rose bengale et celle du galactose. Comme nous le verrons d'ailleurs, celle-ci comporte également une épreuve de diurèse qui vise aussi bien le fonctionnement du rein que celui du foie.

Voici les techniques que nous avons utilisées pour la réalisation de ces diverses méthodes d'exploration fonctionnelle.

*Constante d'Ambard.* — Cette détermination s'effectue de la façon suivante : le chien étant à jeun, on prélève par ponction veineuse un volume suffisant de sang pour le dosage de l'urée. Ceci étant fait, on introduit une sonde dans la vessie pour la vider. On injecte ensuite directement dans l'estomac, au moyen d'une sonde, 200 cc. d'eau; puis on met l'animal dans une cage aménagée pour recueillir l'urine. Au bout de soixante-dix minutes, on sonde à nouveau la vessie et on détermine la constante selon les données habituelles. La valeur normale de ce test chez le chien est égale ou inférieure à 0,10.

*Epreuve de la phénol-sulfone-phtaléine (P. S. P.).* — On opère de la façon suivante : le chien étant sondé comme ci-dessus, on garde l'urine. On injecte alors dans la veine saphène 2 cc. de la solution habituelle de phénol-sulfone-phtaléine. On fait ingérer à l'animal à l'aide d'une sonde gastrique, 200 cc. d'eau; puis il est mis dans une cage comme précédemment et sondé à nouveau au bout de soixante-dix minutes.

L'urine prélevée est traitée selon la méthode habituelle. Les valeurs normales sont supérieures à 60 p. 100.

*Epreuve du rose bengale (R. B.)* (technique de MM. Aubertin, Lacoste et de Lachaud). — On dispose quatre tubes à centrifuger gradués contenant chacun 1 cc. d'une solution d'oxalate de potassium à 2 p. 100. Dans le premier tube, on met 4 cc. de sang prélevé avant toute injection de colorant.

Puis on injecte dans la veine le rose bengale à la dose de 1 milligr. 5 par kilogramme de poids du corps, en utilisant une solution contenant 2 grammes de rose bengale pour 100 de sérum physiologique. Cinq, quinze et trente minutes après l'administration de R. B., on saigne l'animal et on met chaque fois 4 cc. de sang dans l'un des tubes à centrifuger ci-dessus préparés. On centrifuge les quatre tubes et on décante le sérum surnageant que l'on met dans quatre tubes identiques à ceux d'une gamme étalon avec lesquels on les compare au bloc Walpoole, selon la technique habituelle. Le sérum normal sert de teinte correctrice.

Les chiffres obtenus chez le chien sain sont égaux ou inférieurs aux valeurs suivantes :

Au bout de cinq minutes : 6 à 8 milligrammes;

Au bout de quinze minutes : 1 à 3 milligrammes;

Au bout de trente minutes : 0 milligramme.

*Epreuve de la galactosurie provoquée.* — Cette épreuve s'effectue de la même manière que chez l'homme. La vessie ayant été vidée par sondage, on introduit dans l'estomac par un tube de caoutchouc 100 cc. d'une solution contenant 15 gr. de galactose. Le chien est mis en cage. Il est sondé au bout de deux heures, quatre heures, dix heures et vingt-quatre heures, à partir du moment de l'ingestion.

Chaque émission urinaire étant mesurée, on y détermine la concentration en galactose par un dosage au Bonnans. Nous rappelons que le coefficient du galactose est de 0,45.

D'après de nombreuses expériences effectuées au laboratoire, il résulte qu'on ne peut considérer chez le chien cette épreuve comme pathologique que si la dernière émission contient encore du galactose. Cette méthode comporte une épreuve de diurèse intéressante. Normalement le chien élimine dans les conditions précédentes 200 cc. au moins dans les deux premières heures. Pathologiquement cette quantité est souvent inférieure.

## ANALYSES D'URINES

Dans les urines nous avons recherché ou dosé : le glucose, l'acétone, les pigments et les sels biliaires, l'urobiline, les chlorures, l'indican et le scatol par les méthodes habituelles; l'acide urique par la méthode de Folin et Denis, la créatine et la créatinine par la méthode de Folin, le groupe acides aminés-NH<sup>3</sup> par la méthode classique de Soerensen, l'azote non protéique par Kjeldhalisation, l'urée par la méthode de Fosse au xanthidrol. Par la différence entre les deux chiffres obtenus avec ces deux dernières techniques nous avons calculé le taux de l'azote résiduel. Nous avons également déterminé le coefficient de Maillard et nous avons cherché à connaître l'atteinte rénale par la recherche des cylindres et le dosage de l'albumine.

## ANALYSES DE SANG

Pour les analyses de sang nous avons effectué toutes nos recherches sur le sérum obtenu en centrifugeant le sang immédiatement après l'avoir prélevé.

Nous nous sommes surtout attachés au dosage des divers composés azotés selon les techniques que nous allons donner plus loin; mais nous avons en outre déterminé le chlore total, le chlore globulaire, le chlore plasmatique et le rapport  $\frac{\text{chlore globulaire}}{\text{chlore plasmatique}}$  par la méthode de Laudat, le cholestérol par la méthode de Grigaut, la lipémie par la méthode d'Adam, la bilirubine par le test de Van den Bergh, la fibrine par le procédé de Dulière [41].

En ce qui concerne la détermination du taux des albumines sériques, nous avons pratiqué successivement le dosage de l'azote total et le dosage de l'azote non protéique, ce qui nous a permis d'obtenir par différence l'azote correspondant aux albumines totales.

En pratiquant en outre le dosage de l'azote total après

précipitation de la globuline par le sulfate de magnésium en solution saturée, nous avons pu obtenir le taux des albumines.

Les auteurs qui ont dosé l'azote résiduel ont employé des techniques diverses. Aussi leurs résultats sont-ils difficiles à comparer. En effet, les différents modes de désalbumination employés donnent des chiffres très variables, les filtrats métaphosphoriques ayant une teneur en azote bien supérieure à celle des filtrats trichloracétiques. De même le dosage de l'urée à l'hypobromite donne des chiffres régulièrement trop élevés, car ce corps décompose, en plus de l'urée, une partie assez importante de l'azote résiduel.

Aussi dans ce travail définirons-nous l'azote résiduel : la différence entre deux poids d'azote dont l'un est fourni par le dosage total par la méthode de Kjeldhal à partir du filtrat trichloracétique et dont l'autre représente l'azote uréique obtenu par le dosage de l'urée au xanthidrol.

Cette définition implique les modes de dosage que nous avons employés. Nous avons déterminé le taux de l'urée par la méthode classique de Fosse au xanthidrol et l'azote non protéique par la méthode de Grigaut et Thierry [65] qui, après une destruction du filtrat trichloracétique au Kjeldhal en présence de sulfate de cuivre, dose le sulfate d'ammonium ainsi obtenu par nesslerisation. Cette méthode nous a donné des résultats absolument comparables à ceux que l'on obtient en terminant le dosage par titrimétrie après distillation de l'ammoniaque.

L'acide urique a été dosé par la méthode de Folin et Denis; et la créatinine par la méthode de Folin. Le taux des polypeptides a été déterminé par la méthode de Goiffon et F. Spaey [62].

*Dosages des amino-acides dans le sang.* — Différentes méthodes furent utilisées.

Nous avons déterminé le taux des amino-acides dans le sang par formol-titration avec la méthode de Soerensen.

Nous avons également dosé l'azote aminé total avec l'appareil de Van Slyke [129] dont la description et le fonctionnement vont être exposées ci-dessous :

Cette méthode de détermination de l'azote aminé est basée sur la mesure de l'azote gazeux fourni par la réaction :  $\text{RNH}^2 + \text{HNO}^2 = \text{N}^2 + \text{H}^2\text{O} + \text{ROH}$ .

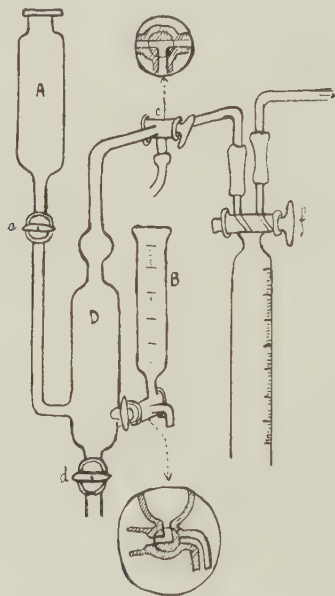


FIG. 1

Le dosage comprend trois opérations :

1° Déplacement de l'air de l'appareil par l'oxyde nitrique :  $2 \text{HNO}^2 = \text{NO}^3\text{H} + \text{NO}$ .

En A on verse un volume d'acide acétique glacial suffisant pour remplir un cinquième de D. Le robinet c étant ouvert on ajoute alors une solution de nitrite de soude jusqu'à ce que D soit plein et qu'il y ait un excédent dans A. On agite. Il se forme de l'oxyde nitrique qui purge l'air en le faisant partir par le robinet c. On répète plusieurs fois cette opération puis on ferme le robinet c et on agite D

jusqu'à ce que presque toute la solution soit revenue en *A*.

2° Décomposition de la solution aminée. La solution aminée qui est en *B* est amenée soigneusement dans *D* que l'on agite alors trois à cinq minutes.

3° Absorption de l'oxyde nitrique et mesure de l'azote.

La réaction étant complète tout le gaz de *D* est amené en *F*, à l'aide du liquide contenu dans *A*, et le mélange d'azote et d'oxyde nitrique est amené de *F* à la pipette de Hempel contenant une solution de 40 grammes de permanganate de potassium et 25 grammes d'hydroxyde de K par litre. On agite la pipette et quand l'absorption est terminée on mesure l'azote en *F*.

On effectue un essai à blanc pour voir l'erreur due au nitrite. On note la pression atmosphérique et la température. Le calcul du poids d'azote correspondant au volume obtenu est aisément connu à l'aide de tables spéciales. Bien entendu la moitié seulement de l'azote mesuré correspond aux acides aminés.

Ce dosage donne de bons résultats. Nous avons pris comme résultat la moyenne de deux essais effectués sur le même échantillon de sérum désalbuminé.

Dans un article récemment paru N. Popovici et Al. Radulescu [114] ont proposé une nouvelle méthode pour le dosage des acides aminés. Les auteurs examinant les techniques employées précédemment par Harris [67] avec l'alcool, et par Linderstrum-Lang [93] (avec l'acétone) ont cherché un solvant qui agirait dans le même sens que l'alcool et l'acétone, mais dont l'action serait plus intense. Ils sont arrivés ainsi à employer le dioxane, liquide à faible constante diélectrique dans lequel les acides aminés sont très dissociés, à tel point qu'il est possible de doser leurs groupes carboxyles et leurs groupes aminés.

Cette méthode étant très simple et de mise en œuvre facile, nous avons essayé de l'appliquer au dosage des amino-acides dans le sang.

Il est évident que pour tenter un tel dosage des amino-

acides dans le sérum, il faut tout d'abord éliminer les protéides; pour cela nous avons dans un premier essai utilisé l'acide trichloracétique à 20 p. 100 en espérant que cet acide une fois neutralisé ne troublerait pas le titrage des amino-acides. Nous avons introduit dans des échantillons d'un même sérum, avant de déféquer, des quantités connues d'acides aminés et nous avons par exemple traité par 4 cc. d'acide trichloracétique trois échantillons contenant :

Le premier : 14 cc. de sérum et 2 cc. d'eau.

Le second : 14 cc. de sérum, 1 cc. d'eau et 1 cc. d'une solution de glyocolle à 1 p. 100.

Le troisième : 14 cc. de sérum et 2 cc. de la solution de glyocolle.

Dans les filtrats neutralisés exactement avec de la lessive diluée, puis avec de la soude N/10 en présence de thymol-sulfone-phthaléine, nous avons ajouté un volume égal de dioxane neutralisé en présence du même indicateur et nous avons titré les trois échantillons avec de la soude N/10. Nous avons obtenu les résultats suivants :

|                             |      |
|-----------------------------|------|
| Premier échantillon .....   | 0,21 |
| Deuxième échantillon .....  | 0,33 |
| Troisième échantillon ..... | 0,29 |

Aucune proportionnalité ne se manifeste entre les chiffres trouvés et les quantités de glyocolle présentes. Nous avons recommencé la même expérience simplement avec la solution de glyocolle et l'acide trichloracétique sans sérum et nous avons obtenu des résultats aussi discordants :

|                             |      |
|-----------------------------|------|
| Premier échantillon .....   | 0,07 |
| Deuxième échantillon .....  | 0,16 |
| Troisième échantillon ..... | 0,15 |

Donc le trichloracétate de soude gêne considérablement le tritage des amino-acides.

La défécation du sérum par l'acide tungstique nous a donné des résultats tout aussi mauvais.

Nous concluons donc que la méthode de Popovici et Radulescu, qui donne peut être de très bons résultats pour titrer des solutions simples d'acides aminés, est inapplicable au dosage de ces corps dans le sang car il faut faire intervenir un désalbuminant qui masque la réaction.

---

## CHAPITRE III

---

### **Hépatites toxiques par le tétrachlorure de carbone**

On sait depuis les travaux de Gardner et Grove [57], Phelps et Hu [111], Lamson et Wing [84-85], Winkfield, Butch et Conn [132], Rosenthal et Lillie [118], que par l'administration de tétrachlorure de carbone par voie digestive, à la dose de 3 à 4 cc. par kilogramme de poids du corps, on détermine de graves altérations du foie, d'ailleurs susceptibles d'amélioration, mais pouvant à la longue, surtout si on pratique des réintoxications répétées, aboutir à la production de véritables cirrhoses. Huit chiens furent intoxiqués selon des modes divers par ce corps. La plupart ont subi des biopsies successives du foie et ont ainsi servi à l'étude histologique des lésions déterminées par le toxique au niveau de cet organe. Nous ne rapporterons pas dans ce travail le résultat de ces examens qui doivent faire l'objet de la thèse de notre camarade de Lachaud, élaborée parallèlement à la nôtre. Disons seulement que dans tous les cas ont été constatées, dans les jours suivant l'intoxication, de très graves altérations de l'organe, susceptibles d'ailleurs assez rapidement d'une certaine réparation non sans laisser toutefois des séquelles cicatricielles.

Pour notre part, nous ne nous occuperons que des résultats des examens fonctionnels pratiqués chez ces chiens et plus particulièrement des examens de sang et d'urines.

Pour réaliser des hépatites toxiques, nous avons fait

ingérer par sonde gastrique à nos animaux à jeun, en une ou deux fois, des doses de tétrachlorure de carbone égales à 3 ou à 4 cc. par kilogramme du poids du corps.

Ces intoxications ont été dans presque tous les cas très bien supportées et c'est à peine si l'on a constaté quelques vomissements dans les premières heures qui suivirent l'intoxication. Extérieurement ces animaux paraissaient absolument normaux et ce ne sont que les analyses qui nous ont permis de nous rendre compte de l'atteinte de leur foie.

D'ailleurs, à mesure que l'on s'éloigne du moment de l'intoxication, les troubles fonctionnels diminuent d'intensité et tous les résultats d'examens tendent vers la normale.

Les animaux furent examinés dans des délais variables après l'intoxication. On rapportera d'abord les observations I, II III, IV des chiens qui furent étudiés à diverses reprises dans les jours suivant l'administration du toxique, mais chez lesquels l'expérience ne fut pas poursuivie, les animaux ayant été sacrifiés en vue des examens histologiques.

Nous relaterons ensuite dans l'observation V l'histoire d'un chien qui fut examiné régulièrement dans des délais variables pendant neuf mois et d'ailleurs réintoxiqué au bout de ce délai.

Enfin, dans les trois derniers cas (observations VI, VII, VIII), les recherches ne furent pratiquées qu'à longue échéance après l'intoxication afin de déterminer les stigmates les plus persistants de la déficience du foie.

#### OBSERVATION I

*Chien 24.* — Poids, 19 kilogrammes.

Après avoir subi divers examens et épreuves fonctionnelles du foie et des reins, l'animal reçut, le 12 février 1938, 38 cc. de tétrachlorure de carbone et, le 19 février, 20 cc., soit en tout 3 cc. par kilogramme de poids du corps, en deux fois à huit jours d'intervalle.

Les examens furent refaits quatre jours et quarante jours après la deuxième dose de toxique.

L'épreuve de la galactosurie provoquée, la P. S. P., la constante d'Ambard furent trouvées normales aussi bien au bout de quatre jours qu'au bout de quarante jours. Le rose bengale fut anormalement retenu dans le sang dans les premiers jours suivant l'intoxication, ainsi qu'en témoignent les chiffres suivants :

|                        | Avant | 4 jours après | 40 jours après |
|------------------------|-------|---------------|----------------|
| Après 5 minutes .....  | 7     | 16            | 11             |
| Après 15 minutes ..... | 1     | 6             | 4              |
| Après 30 minutes ..... | 0     | 2             | 0              |

TABLEAU I

*Chien 24*

*Examens du sang*

|                                    | Avant | 4 jours après | 40 jours après |
|------------------------------------|-------|---------------|----------------|
| Lipémie .....                      | 3,60  | 4,60          | 6,80           |
| Cholestérol .....                  | 1,02  | 1,25          | 1,75           |
| Bilirubine .....                   | 0     | 0,012         | 0              |
| Fibrine .....                      | 4,85  | 3,75          | 4,25           |
| Protéides totaux .....             | 69,7  | 67,2          | 66,3           |
| Albumine .....                     | 40,4  | 30,5          | 25,2           |
| Globuline .....                    | 29,3  | 36,7          | 41,1           |
| Rapport Alb./glob. ....            | 1,37  | 0,83          | 0,61           |
| Urée (Xanth.) .....                | 0,29  | 0,24          | 0,24           |
| Polypeptides .....                 | 0,027 | 0,068         | 0,022          |
| Ac. aminés + NH <sup>3</sup> ..... | 0,051 | 0,072         | 0,061          |
| Acide urique .....                 | 0,008 | 0,009         | 0,010          |
| Créatinine .....                   | 0,010 | 0,012         | 0,018          |
| N. aminé total .....               | »     | »             | »              |
| N. non protéique .....             | 0,24  | 0,35          | 0,34           |
| N. résiduel .....                  | 0,10  | 0,24          | 0,23           |
| Rapport azotémique ....            | 0,58  | 0,31          | 0,32           |
| Rapport NU/NR .....                | 1,40  | 0,45          | 0,47           |
| Cl. total .....                    | 3,15  | 3,33          | 3,03           |
| Cl. plasmatique .....              | 4,00  | 3,57          | 4,00           |
| Cl. globulaire .....               | 2,30  | 2,30          | 2,38           |
| Rapport ClG/ClP .....              | 0,57  | 0,64          | 0,59           |

Il résulte des chiffres du tableau I que le chien présentait au bout de quatre jours : une atteinte de la fonction biliaire, qui se traduisit par de l'urobilinurie et de l'hyperbilirubinémie;

une légère augmentation de la lipémie et une diminution d'ailleurs modérée du taux de la fibrinémie; enfin une diminution du rapport albumine/globuline, une augmentation des polypeptides du sang, de l'azote au formol, de l'azote résiduel

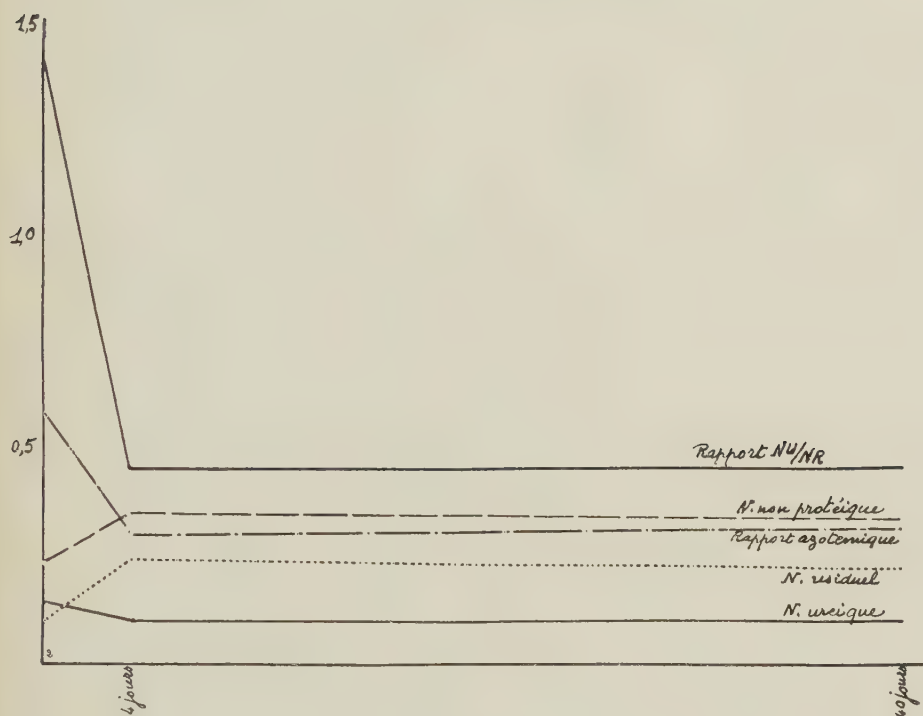


FIG. 2

et un abaissement du rapport azotémique et du rapport NU/NR, comme l'illustre bien la figure 2.

Au bout de quarante jours, l'urobilinurie et l'hyperbilirubinémie avaient disparu; le taux de la lipémie s'était encore accru; et, par ailleurs, avaient persisté l'inversion du rapport albumine/globuline, l'élévation du taux de l'azote résiduel et l'abaissement du rapport azotémique et du rapport NU/NR.

En dehors de l'urobilinurie du début, les analyses des urines n'ont rien révélé de particulier.

## OBSERVATION II

*Chien 25.* — Poids, 12 kilogrammes.

Après avoir subi les divers examens et épreuves fonctionnelles du foie et des reins, l'animal reçut, le 13 février 1938, 48 cc. de tétrachlorure de carbone par sonde gastrique, soit 4 cc. par kilogramme de poids du corps, en une fois.

On refit les examens cinq jours après l'intoxication.

La P. S. P., la constante d'Ambard et l'épreuve de la diurèse étaient normales, de même que l'épreuve de la galactosurie provoquée. L'épreuve du rose bengale fut nettement pathologique, ainsi qu'on peut le voir par les chiffres ci-dessous :

|                     | Avant | 5 j. après |
|---------------------|-------|------------|
| Après 5 minutes ..  | 6     | 13         |
| Après 15 minutes .. | 0     | 10         |
| Après 30 minutes .. | 0     | 6          |

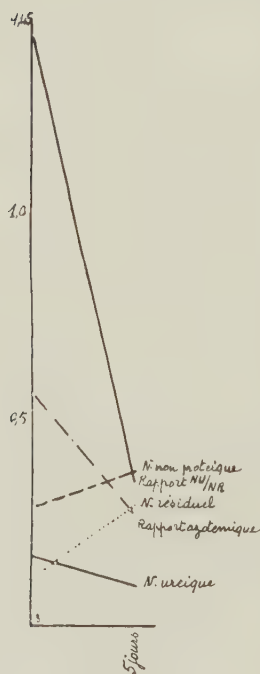


FIG. 3

Le tableau II et la figure 3 montrent dans le sang une inversion d'ailleurs modérée du rapport albumine-globuline, une augmentation de la polypeptidémie, de l'amino-acidémie, de l'azote résiduel, en même temps qu'un abais-

sement du rapport azotémique et du rapport NU/NR. Dans les urines, on observa également une augmentation de l'azote résiduel et de l'azote au formol.

## OBSERVATION III

*Chien 26.* — Poids, 14 kilogrammes.

Après avoir subi les examens habituels, ce chien reçut, le 16 mars 1938, 56 cc. de tétrachlorure de carbone, soit 4 cc.

## TABLEAU II

*Chien 25**Examens des urines*

|                                  | Avant | 5 jours après |
|----------------------------------|-------|---------------|
| Glucose .....                    | 0     | 0             |
| Chlorures .....                  | 7,1   | 7,4           |
| Pigments biliaires .....         | 0     | 0             |
| Urobiline .....                  | 0     | 0             |
| Sels biliaires .....             | 0     | 0             |
| Urée .....                       | 7,85  | 6,25          |
| Coef. de Maillard .....          | 0,05  | 0,09          |
| Albumine .....                   | 0,08  | 0,02          |
| N. résiduel .....                | 0,95  | 1,55          |
| Ac. aminés + $\text{NH}^3$ ..... | 0,30  | 0,42          |
| N. non protéique .....           | 4,60  | 4,45          |
| Acide urique .....               | 0,10  | 0,11          |
| Créatine .....                   | 0,10  | 0,10          |
| Créatinine .....                 | 0,30  | 0,35          |
| Indican .....                    | 0     | 0             |
| Scatol .....                     | 0     | 0             |
| Acétone .....                    | 0     | 0             |
| Cylindres .....                  | 0     | 0             |

*Examens du sang*

|                                  | Avant | 5 jours après |
|----------------------------------|-------|---------------|
| Lipémie .....                    | 4,60  | 5,80          |
| Cholestérol .....                | 1,38  | 1,45          |
| Bilirubine .....                 | 0     | 0             |
| Fibrine .....                    | 6,75  | 5,50          |
| Protéides totaux .....           | 66,6  | 62,5          |
| Albumine .....                   | 36,4  | 31,4          |
| Globuline .....                  | 30,2  | 31,1          |
| Rapport Alb./glob. ....          | 1,20  | 1,0           |
| Urée (Xanth.) .....              | 0,37  | 0,21          |
| Polypeptides .....               | 0,027 | 0,057         |
| Ac. aminés + $\text{NH}^3$ ..... | 0,051 | 0,072         |
| Acide urique .....               | 0,008 | 0,008         |
| Créatinine .....                 | 0,018 | 0,017         |
| N. aminé total .....             | »     | »             |
| N. non protéique .....           | 0,29  | 0,37          |
| N. résiduel .....                | 0,12  | 0,28          |
| Rapport azotémique .....         | 0,57  | 0,27          |
| Rapport NU/NR .....              | 1,41  | 0,35          |
| Cl. total .....                  | 2,79  | 3,03          |
| Cl. plasmatique .....            | 3,64  | 3,57          |
| Cl. globulaire .....             | 1,86  | 2,12          |
| Rapport ClG/ClP .....            | 0,51  | 0,59          |

par kilogramme de poids du corps. On le réétudia deux jours, seize jours et vingt-sept jours après.

Ces examens ne montrèrent aucun changement dans l'élimination du galactose ni dans celle de la P. S. P., ni dans le chiffre de la constante d'Ambard. Par contre, l'élimination du rose bengale fut fortement perturbée, surtout dans les pre-

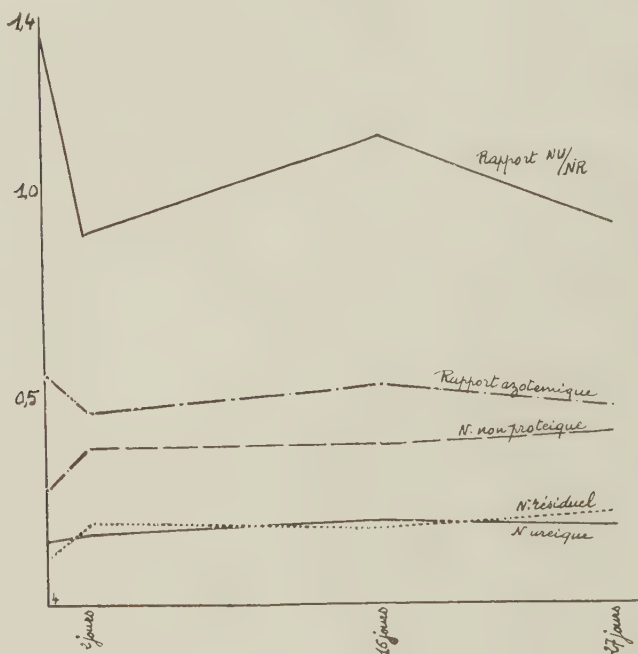


FIG. 4

miers jours suivant l'intoxication, ainsi qu'en témoignent les chiffres suivants :

|                        | Avant | 2 j. après | 15 j. après | 27 j. après |
|------------------------|-------|------------|-------------|-------------|
| Après 5 minutes .....  | 7     | 22         | 11          | 10          |
| Après 15 minutes ..... | 1     | 13         | 6           | 3           |
| Après 30 minutes ..... | 0     | 9          | 2           | 0           |

On voit d'après le tableau III qu'il y eut, deux jours après l'intoxication, une forte urobilinurie et même la présence de sels biliaires dans les urines; mais ces troubles disparurent par la suite. Par contre, dès le deuxième jour, l'azote résiduel

# TABLEAU III

Chien 26

## Examens des urines

|                                    | Normal | 2 j. après       | 16 j. après | 27 j. après |
|------------------------------------|--------|------------------|-------------|-------------|
| Glucose .....                      | 0      | 0                | 0           | 0           |
| Chlorures .....                    | 5,1    | 6,2              | 6,0         | 5,2         |
| Pigments biliaires .....           | 0      | 0                | 0           | 0           |
| Urobiline .....                    | 0      | Assez fort excès | 0           | 0           |
| Sels biliaires .....               | 0      | Présence         | 0           | 0           |
| Urée .....                         | 7,2    | 12,8             | 20,1        | 7,4         |
| Coef. de Maillard .....            | 0,03   | 0,05             | 0,03        | 0,06        |
| Albumine .....                     | 0,06   | 0,07             | 0,04        | 0,02        |
| N. résiduel .....                  | 0,70   | 1,50             | 1,50        | 1,75        |
| Ac. aminés + NH <sup>3</sup> ..... | 0,17   | 0,46             | 0,43        | 0,34        |
| N. non protéique .....             | 4,05   | 6,5              | 10,9        | 5,2         |
| Acide urique .....                 | 0,13   | 0,13             | 0,11        | 0,11        |
| Créatine .....                     | 0,05   | 0,15             | 0,10        | 0,10        |
| Créatinine .....                   | 0,30   | 0,30             | 0,40        | 0,30        |
| Indican .....                      | 0      | 0                | 0           | 0           |
| Scatol .....                       | 0      | 0                | 0           | 0           |
| Acétone .....                      | 0      | 0                | 0           | 0           |
| Cylindres .....                    | 0      | 0                | 0           | 0           |

## Examens du sang

|                                    | Normal | 2 j. après | 16 j. après | 27 j. après |
|------------------------------------|--------|------------|-------------|-------------|
| Lipémie .....                      | 6,2    | 7,4        | 6,2         | 8,2         |
| Cholestérol .....                  | 1,75   | 1,82       | 1,62        | 2,50        |
| Bilirubine .....                   | 0      | 0          | 0           | 0           |
| Fibrine .....                      | 5,80   | 3,00       | 5,75        | 6,10        |
| Protéides totaux .....             | 58,5   | 66,2       | 65,3        | 66,1        |
| Albumine .....                     | 32,9   | 28,7       | 25,1        | 27,7        |
| Globuline .....                    | 25,6   | 37,5       | 40,2        | 38,4        |
| Rapport Alb./glob. ....            | 1,20   | 0,76       | 0,62        | 0,72        |
| Urée (Xanth.) .....                | 0,33   | 0,38       | 0,43        | 0,41        |
| Polypeptides .....                 | 0,028  | 0,056      | 0,035       | 0,037       |
| Ac. aminés + NH <sup>3</sup> ..... | 0,051  | 0,060      | 0,068       | 0,071       |
| Acide urique .....                 | 0,011  | 0,010      | 0,012       | 0,011       |
| Créatinine .....                   | 0,012  | 0,015      | 0,015       | 0,015       |
| N. aminé total .....               | »      | »          | »           | »           |
| N. non protéique .....             | 0,27   | 0,37       | 0,38        | 0,40        |
| N. résiduel .....                  | 0,11   | 0,19       | 0,18        | 0,21        |
| Rapport azotémique ....            | 0,55   | 0,46       | 0,52        | 0,47        |
| Rapport NU/NR .....                | 1,36   | 0,89       | 1,10        | 0,90        |
| Cl. total .....                    | 2,97   | 3,03       | 3,03        | 3,27        |
| Cl. plasmatique .....              | 3,91   | 3,64       | 3,82        | 3,93        |
| Cl. globulaire .....               | 2,15   | 2,42       | 2,21        | 2,27        |
| Rapport ClG/ClP .....              | 0,54   | 0,66       | 0,57        | 0,57        |

et l'azote au formol s'élevèrent dans les urines, ainsi d'ailleurs que le taux de la créatine; et cette augmentation persista jusqu'au vingt-septième jour tout en s'atténuant un peu à ce moment, sauf en ce qui concerne l'azote résiduel.

Dans le sang, la lipémie subit des oscillations peu significatives. Par contre, il faut noter l'abaissement momentané et très important du taux de la fibrinémie qui passa de 5,8 à 3 grammes au deuxième jour pour redevenir normal le quinzième jour.

Enfin les modifications survenues dans les constituants azotés du sang ressortent du tableau III et de la figure 4. On note en effet un abaissement persistant du rapport albumine/globuline, une augmentation, également durable, mais surtout marquée au deuxième jour, du taux des polypeptides, une élévation plus tenace des acides aminés et de l'azote résiduel; et enfin un abaissement du rapport azotémique et du rapport NU/NR.

Dans l'ensemble, on voit que cet animal a montré des signes importants d'insuffisance hépatique peu après l'intoxication. Une partie de ceux-ci se sont améliorés rapidement, mais d'autres, et notamment les troubles du métabolisme azoté ainsi que la perturbation dans la proportion des albumines du sang, se sont montrés beaucoup plus persistants.

#### OBSERVATION IV

*Chien 30.* — Poids, 15 kg. 500.

Après avoir subi les examens habituels, cet animal reçut, le 28 février 1939, 62 cc. de tétrachlorure de carbone, soit 4 cc. par kilogramme de poids du corps. On refit les examens deux jours et neuf jours après.

L'épreuve du galactose, la P. S. P., la constante d'Ambard se sont révélées constamment normales. Le rose bengale, par contre, fut très anormalement retenu dans le sang, comme on peut le voir dans le tableau suivant :

|                          | Avant | 2 jours après | 9 jours après |
|--------------------------|-------|---------------|---------------|
| Après 5 minutes . . . .  | 9     | 16            | 14            |
| Après 15 minutes . . . . | 4     | 12            | 7             |
| Après 30 minutes . . . . | 0     | 6             | 3             |

## TABLEAU IV

*Chien 30**Examens des urines*

|                                    | Avant | 2 jours après | 9 jours après |
|------------------------------------|-------|---------------|---------------|
| Glucose .....                      | 0     | 0             | 0             |
| Chlorures .....                    | 4,9   | 7,1           | 6,3           |
| Pigments biliaires .....           | 0     | 0             | 0             |
| Urobiline .....                    | 0     | +             | 0             |
| Sels biliaires .....               | 0     | 0             | 0             |
| Urée .....                         | 13,2  | 11,5          | 15,8          |
| Coef. de Maillard .....            | 0,05  | 0,08          | 0,04          |
| Albumine .....                     | 0,04  | 0,07          | 0,06          |
| N. résiduel .....                  | 1,0   | 1,45          | 1,30          |
| Ac. aminés + NH <sup>3</sup> ..... | 0,45  | 0,50          | 0,70          |
| N. non protéique .....             | 7,15  | 6,8           | 8,65          |
| Acide urique .....                 | 0,09  | 0,14          | 0,15          |
| Créatine .....                     | 0,25  | 0,20          | 0,10          |
| Créatinine .....                   | 0,60  | 0,40          | 0,40          |
| Indican .....                      | 0     | 0             | 0             |
| Scatol .....                       | 0     | 0             | 0             |
| Acétone .....                      | 0     | 0             | 0             |
| Cylindres .....                    | 0     | 0             | 0             |

*Examens du sang*

|                                    | Avant | 2 jours après | 9 jours après |
|------------------------------------|-------|---------------|---------------|
| Lipémie .....                      | 6,5   | 8,10          | 7,8           |
| Cholestérol .....                  | 1,60  | 2,0           | 1,90          |
| Bilirubine .....                   | 0     | 0             | 0             |
| Fibrine .....                      | 6,0   | 7,25          | 6,5           |
| Protéides totaux .....             | 66,7  | 65,8          | 66,3          |
| Albumine .....                     | 38,1  | 30,9          | 27,0          |
| Globuline .....                    | 28,6  | 34,9          | 39,3          |
| Rapport Alb./glob. ....            | 1,33  | 0,88          | 0,69          |
| Urée (Xanth.) .....                | 0,22  | 0,22          | 0,19          |
| Polypeptides .....                 | 0,030 | 0,048         | 0,052         |
| Ac. aminés + NH <sup>3</sup> ..... | 0,048 | 0,095         | 0,102         |
| Acide urique .....                 | 0,010 | 0,011         | 0,011         |
| Créatinine .....                   | 0,018 | 0,018         | 0,022         |
| N. aminé total .....               | 0,041 | 0,081         | 0,098         |
| N. non protéique .....             | 0,23  | 0,34          | 0,38          |
| N. résiduel .....                  | 0,13  | 0,24          | 0,29          |
| Rapport azotémique ....            | 0,43  | 0,29          | 0,22          |
| Rapport NU/NR .....                | 0,77  | 0,41          | 0,31          |
| Cl. total .....                    | 3,15  | 3,18          | 2,85          |
| Cl. plasmatique .....              | 3,63  | 3,52          | 3,45          |
| Cl. globulaire .....               | 2,21  | 2,10          | 2,0           |
| Rapport ClG/CIP .....              | 0,60  | 0,70          | 0,58          |

On nota le deuxième jour de l'urobilinurie qui disparut le neuvième jour. Dans les urines, il faut signaler l'augmentation assez importante au deuxième jour de l'azote au formol et de l'azote résiduel.

Dans le sang, la lipémie s'est élevée mais le taux de la fribri-

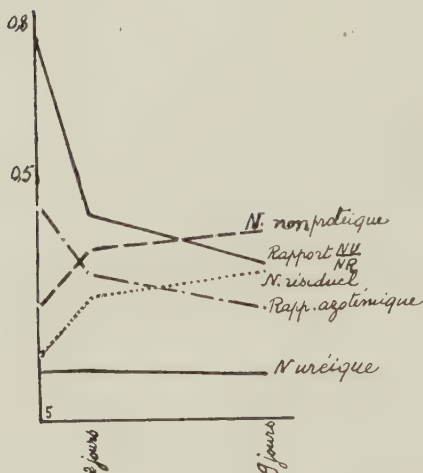


FIG. 5

némie ne fut pas modifié. Ici encore, on observa les mêmes symptômes en ce qui concerne les constituants azotés du sang : abaissement du rapport albumine/globuline, élévation du taux des polypeptides, de l'azote au formol, de l'azote aminé total, de l'azote résiduel. Le rapport azotémique et le rapport NU/NR se sont fortement abaissés, ainsi que le montre la figure 5.

#### OBSERVATION V

Chien 27. — Poids, 21 kg. 300.

Après avoir subi les examens habituels, ce chien reçut, le 10 mai 1938, 85 cc. de tétrachlorure de carbone, soit 4 cc. par kilogramme de poids du corps. On refit les examens huit jours, vingt et un jours, cinq mois et neuf mois après. A ce moment, l'animal étant redevenu normal ou à peu de choses près, on l'intoxiqua à nouveau avec 84 cc. de tétrachlorure de carbone, soit 4 cc. par kilogramme de poids du corps. On recommença tous les examens deux jours et neuf jours après.

Les épreuves d'exploration fonctionnelle du rein donnèrent constamment des résultats normaux. La constante d'Ambard ne dépassa pas 0,08 et l'élimination de la P. S. P. resta aux environs de 65 p. 100. L'épreuve de la diurèse ne donna pas non plus de résultats sensiblement anormaux.

L'élimination du galactose se fit d'une façon à peu près

TABLEAU V

*Chien 27**Examens des urines*

|                                  | 1 <sup>re</sup> INTOXICATION |           |            |           |           | 2 <sup>e</sup> INTOXICATION |           |
|----------------------------------|------------------------------|-----------|------------|-----------|-----------|-----------------------------|-----------|
|                                  | Avant                        | 8 j. apr. | 21 j. apr. | 5 m. apr. | 9 m. apr. | 2 j. apr.                   | 9 j. apr. |
| Glucose .....                    | 0                            | 0         | 0          | 0         | 0         | 0                           | 0         |
| Chlorures .....                  | 4,3                          | 4,7       | 4,9        | 5,2       | 5,7       | 6,4                         | 6,2       |
| Pigments biliaires ...           | 0                            | 0         | 0          | 0         | 0         | 0                           | 0         |
| Urobiline .....                  | 0                            | 0         | 0          | 0         | 0         | 0                           | 0         |
| Sels biliaires .....             | 0                            | 0         | 0          | 0         | 0         | 0                           | 0         |
| Urée .....                       | 5,7                          | 7,6       | 5,1        | 5,7       | 8,5       | 14,2                        | 14,4      |
| Coef. de Maillard ....           | 0,04                         | 0,04      | 0,05       | 0,04      | 0,06      | 0,07                        | 0,07      |
| Albumine .....                   | 0,07                         | 0,06      | 0,16       | 0,12      | 0,07      | 0,10                        | 0,09      |
| N. résiduel .....                | 0,80                         | 1,05      | 1,20       | 1,05      | 1,05      | 1,35                        | 1,15      |
| Ac. aminés + NH <sup>3</sup> ... | 0,17                         | 0,25      | 0,20       | 0,20      | 0,40      | 0,60                        | 0,55      |
| N. non protéique .....           | 3,45                         | 4,60      | 3,60       | 3,70      | 5,00      | 7,95                        | 7,85      |
| Acide urique .....               | 0,10                         | 0,10      | 0,10       | 0,10      | 0,10      | 0,13                        | 0,12      |
| Créatine .....                   | 0,05                         | 0,05      | 0,10       | 0,05      | 0,10      | 0,10                        | 0,15      |
| Créatinine .....                 | 0,40                         | 0,20      | 0,25       | 0,30      | 0,35      | 0,40                        | 0,40      |
| Indican .....                    | 0                            | 0         | 0          | 0         | 0         | 0                           | 0         |
| Scatol .....                     | 0                            | 0         | 0          | 0         | 0         | 0                           | 0         |
| Acétone .....                    | 0                            | 0         | 0          | 0         | 0         | 0                           | 0         |
| Cylindres .....                  | 0                            | 0         | 0          | 0         | 0         | 0                           | 0         |

*Examens du sang*

|                                  | 1 <sup>re</sup> INTOXICATION |           |            |           |           | 2 <sup>e</sup> INTOXICATION |           |
|----------------------------------|------------------------------|-----------|------------|-----------|-----------|-----------------------------|-----------|
|                                  | Avant                        | 8 j. apr. | 21 j. apr. | 5 m. apr. | 9 m. apr. | 2 j. apr.                   | 9 j. apr. |
| Lipémie .....                    | 4,60                         | 6,20      | 6,40       | 6,60      | 7,00      | 7,60                        | 7,80      |
| Cholestérol .....                | 1,28                         | 1,65      | 1,70       | 1,76      | 1,80      | 1,85                        | 1,90      |
| Bilirubine .....                 | 0                            | 0         | 0          | 0         | 0         | 0                           | 0         |
| Fibrine .....                    | 6,00                         | 4,5       | 7,5        | 6,5       | 6,4       | 7,00                        | 7,00      |
| Protéides totaux .....           | 68,6                         | 66,3      | 67,2       | 67,00     | 67,9      | 65,2                        | 67,2      |
| Albumine .....                   | 35,4                         | 35,3      | 33,1       | 32,5      | 37,1      | 37,7                        | 30,5      |
| Globuline .....                  | 27,2                         | 31,0      | 34,1       | 34,5      | 30,8      | 34,6                        | 36,7      |
| Rapport Alb./glob. ...           | 1,30                         | 1,13      | 0,97       | 0,94      | 1,20      | 0,89                        | 0,83      |
| Urée (Xanth.) .....              | 0,24                         | 0,31      | 0,34       | 0,24      | 0,27      | 0,22                        | 0,22      |
| Polypeptides .....               | 0,024                        | 0,032     | 0,035      | 0,032     | 0,028     | 0,042                       | 0,047     |
| Ac. aminés + NH <sup>3</sup> ... | 0,051                        | 0,051     | 0,061      | 0,065     | 0,054     | 0,078                       | 0,093     |
| Acide urique .....               | 0,010                        | 0,010     | 0,010      | 0,010     | 0,012     | 0,012                       | 0,012     |
| Créatinine .....                 | 0,013                        | 0,015     | 0,015      | 0,015     | 0,018     | 0,018                       | 0,020     |
| N. aminé total .....             | »                            | »         | »          | »         | 0,044     | 0,069                       | 0,086     |
| N. non protéique .....           | 0,23                         | 0,35      | 0,55       | 0,40      | 0,29      | 0,39                        | 0,40      |
| N. résiduel .....                | 0,12                         | 0,21      | 0,39       | 0,29      | 0,17      | 0,30                        | 0,32      |
| Rapport azotémique ..            | 0,47                         | 0,40      | 0,28       | 0,27      | 0,41      | 0,28                        | 0,25      |
| Rapport NU/NR .....              | 0,91                         | 0,66      | 0,41       | 0,37      | 0,70      | 0,36                        | 0,31      |
| Cl. total .....                  | 2,97                         | 3,15      | 3,15       | 3,03      | 2,85      | 2,89                        | 2,82      |
| Cl. plasmatique .....            | 3,94                         | 3,92      | 3,94       | 3,81      | 3,45      | 3,27                        | 3,60      |
| Cl. globulaire .....             | 2,15                         | 2,11      | 2,05       | 2,21      | 2,00      | 2,12                        | 2,16      |
| Rapport ClG/CIP .....            | 0,54                         | 0,53      | 0,52       | 0,57      | 0,58      | 0,65                        | 0,60      |

identique dans tous les cas; bien que, huit jours après la première intoxication et deux et neuf jours après la seconde, elle fut cependant un peu prolongée.

L'épreuve du rose bengale fut nettement pathologique dans



FIG. 6

les jours suivant l'administration du toxique, ainsi qu'en témoigne le tableau suivant :

|                            | 1 <sup>re</sup> INTOXICATION |            |             |           |           |
|----------------------------|------------------------------|------------|-------------|-----------|-----------|
|                            | Avant                        | 8 j. après | 21 j. après | 5 m. apr. | 9 m. apr. |
| Après 5 minutes . . . . .  | 6                            | 12         | 12          | 6         | 7         |
| Après 15 minutes . . . . . | 2                            | 4          | 4           | 1         | 2         |
| Après 30 minutes . . . . . | 0                            | traces     | traces      | 0         | 0         |

|                            | 2 <sup>e</sup> INTOXICATION |               |
|----------------------------|-----------------------------|---------------|
|                            | 2 jours après               | 9 jours après |
| Après 5 minutes . . . . .  | 15                          | 11            |
| Après 15 minutes . . . . . | 11                          | 4             |
| Après 30 minutes . . . . . | 4                           | 1             |

L'examen des urines montra dans les jours suivant les deux intoxications un peu d'urobiline et, d'une manière un peu prolongée, une augmentation de l'azote résiduel et de l'azote au formol.

Dans le sang, on constata après la première intoxication une

élévation persistante de la lipémie, une diminution passagère de la fibrinémie et surtout des troubles dans la teneur des substances azotées : diminution du rapport albumine/globuline, élévation du taux des polypeptides, de l'azote au formol, de l'azote résiduel, de l'azote aminé total et abaissement du rapport azotémique et du rapport NU/NR.

La plupart de ces troubles avaient à peu près disparu au bout du neuvième mois, lorsqu'on pratiqua la deuxième intoxication qui eut pour effet de les faire tous réapparaître.

La courbe du rapport NU/NR sur la figure 6 illustre parfaitement cette évolution.

#### OBSERVATION VI

*Chien 13.* — Poids, 20 kilogrammes.

Après avoir subi les examens habituels, cet animal reçut par

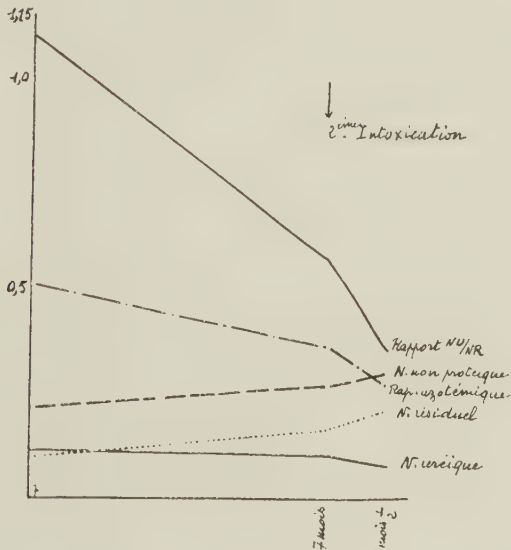


FIG. 7

voie gastrique, le 8 avril 1937, 40 cc. de tétrachlorure de carbone; et, le 22 avril 1937, 20 cc. Il vomit un peu dans les heures qui suivirent l'administration de la première dose. Le lendemain on nota dans les urines une légère urobilinurie. Le

surlendemain ce symptôme avait disparu; il ne se reproduisit pas après l'administration de la deuxième dose. Comme chez tous les chiens des observations précédentes, l'épreuve du rose bengale montra une rétention anormale dans le sang dans les jours suivant l'absorption de chaque dose de toxique.

On refit tous les dosages sept mois après le début de cette première intoxication, puis à ce moment, en vue d'autres expériences qui n'ont pas trait à notre travail, on fit ingérer à l'animal, à partir du 25 janvier 1938, 22 cc. de tétrachlorure de carbone tous les sept jours jusqu'au 14 avril. Par une erreur de technique, la dernière injection intrastomacale fut faite dans les voies respiratoires et l'animal mourut quelques jours après avec un abcès du poumon. On ne put refaire que des examens de sang un jour avant la mort.

TABLEAU VI

*Chien 13*

*Examens du sang*

|                                    | 1 <sup>re</sup> INTOXICATION |              | 2 <sup>e</sup> INTOXICATION |
|------------------------------------|------------------------------|--------------|-----------------------------|
|                                    | Avant                        | 7 mois après | 45 jours après              |
| Lipémie .....                      | 3,7                          | 6,0          | 6,4                         |
| Cholestérol .....                  | 1,5                          | 1,50         | 1,63                        |
| Bilirubine .....                   | 0                            | 0            | 0,010                       |
| Fibrine .....                      | 5,4                          | 7,5          | 6,5                         |
| Protéides totaux .....             | 66,8                         | 72,2         | 57,5                        |
| Albumine .....                     | 40,4                         | 31,1         | 34,6                        |
| Globuline .....                    | 26,4                         | 41,1         | 22,9                        |
| Rapport Alb./glob. ....            | 1,53                         | 0,75         | 0,74                        |
| Urée (Xanth.) .....                | 0,24                         | 0,22         | 0,17                        |
| Polypeptides .....                 | 0,016                        | 0,018        | 0,043                       |
| Ac. aminés + NH <sup>3</sup> ..... | 0,086                        | 0,034        | 0,061                       |
| Acide urique .....                 | 0,007                        | 0,008        | 0,008                       |
| Créatinine .....                   | 0,012                        | 0,014        | 0,023                       |
| N. aminé total .....               | »                            | »            | »                           |
| N. non protéique .....             | 0,21                         | 0,27         | 0,30                        |
| N. résiduel .....                  | 0,10                         | 0,17         | 0,22                        |
| Rapport azotémique ....            | 0,52                         | 0,37         | 0,27                        |
| Rapport NU/NR .....                | 1,10                         | 0,58         | 0,36                        |
| Cl. total .....                    | 2,96                         | 3,03         | 3,18                        |
| Cl. plasmatique .....              | 3,71                         | 3,81         | 3,52                        |
| Cl. globulaire .....               | 2,08                         | 2,21         | 2,49                        |
| Rapport CIG/CIP .....              | 0,56                         | 0,57         | 0,70                        |

En définitive, ce chien subit à plusieurs mois d'intervalle deux intoxications par le tétrachlorure : la première fois, 60 cc. en deux doses à quatorze jours d'intervalle; la deuxième fois, 242 cc. à onze reprises successives à sept jours d'intervalle.

En ce qui concerne la première intoxication et les examens pratiqués au bout de sept mois, nous avons obtenu les résultats suivants : les épreuves d'exploration fonctionnelle du rein (P. S. P., constante d'Ambard, épreuve de la diurèse) se révélèrent normales. Il en fut de même à cette époque des épreuves du rose bengale, de la galactosurie ainsi que des résultats fournis par les analyses d'urines.

Dans le sang, la lipémie était un peu élevée. On nota de plus une diminution persistante du rapport albumine/globuline. Par ailleurs, on retrouva dans le taux des déchets azotés les modifications déjà observées, quoiqu'elles aient été alors assez modérées : augmentation du taux des polypeptides, de l'azote non protéique et de l'azote résiduel et, par suite, diminution du rapport azotémique et du rapport NU/NR, comme le montre le tableau VI.

Les examens du sang pratiqués après la deuxième intoxication ont montré que ces symptômes se sont accentués d'une manière très appréciable, ce qui s'extériorise nettement sur la figure 7. On note également à cette époque de l'hyperbilirubinémie.

#### OBSERVATION VII

*Chien 14.* — Poids, 17 kg. 800. Après avoir subi les examens habituels, cet animal reçut, le 8 avril 1937, 37 cc. de tétrachlorure de carbone et, le 22 avril, 18 cc., soit 3 cc. par kilogramme de poids du corps en deux fois.

Le lendemain de la première intoxication le rose bengale était retenu anormalement dans le sang (12-7-3). Dans les urines on nota une forte urobilinurie et la présence de sels et de pigments biliaires. Ceux-ci, ainsi que l'urobiline, firent défaut le lendemain de la deuxième intoxication. Les différents examens furent refaits trois mois après.

A ce moment, les épreuves de la diurèse, de la P. S. P. et la constante d'Ambard furent trouvées normales. Il en fut de même des épreuves du rose bengale et de la galactosurie.

TABLEAU VII

Chien 14

Examens du sang

|                                 | Avant | Trois m. après |
|---------------------------------|-------|----------------|
| Lipémie .....                   | 5,40  | 6,80           |
| Cholestérol .....               | 1,80  | 1,85           |
| Bilirubine .....                | 0     | 0              |
| Fibrine .....                   | 4,80  | 4,10           |
| Protéides totaux ...            | 59,4  | 57,6           |
| Albumine .....                  | 33,7  | 21,1           |
| Globuline .....                 | 25,7  | 36,5           |
| Rapport Alb./glob.              | 0,56  | 0,60           |
| Urée (Xanth.) .....             | 0,35  | 0,27           |
| Polypeptides .....              | 0,031 | 0,025          |
| Ac. aminés + NH <sup>3</sup> .. | 0,088 | 0,061          |
| Acide urique .....              | 0,008 | 0,008          |
| Créatinine .....                | 0,018 | 0,015          |
| N. aminé total ....             | »     | »              |
| N. non protéique ..             | 0,26  | 0,36           |
| N. résiduel .....               | 0,11  | 0,24           |
| Rapport azotémique              | 0,61  | 0,36           |
| Rapport NU/NR ...               | 1,45  | 0,54           |
| Cl. total .....                 | 2,78  | 2,82           |
| Cl. plasmatique ...             | 3,63  | 3,60           |
| Cl. globulaire .....            | 2,06  | 2,16           |
| Rapport ClG/CIP ..              | 0,56  | 0,60           |

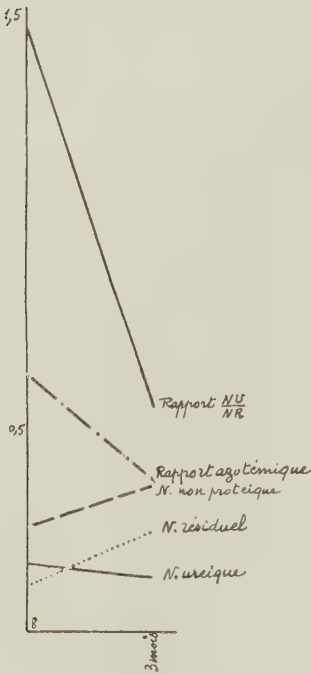


FIG. 8

Dans les urines, on ne nota rien d'anormal. Dans le sang, on constata encore, comme chez le chien précédent, une augmentation de la lipémie, l'inversion du rapport albumine/globuline, une élévation très notable de l'azote résiduel et un abaissement du rapport azotémique et du rapport NU/NR, ainsi que le montre la figure 8.

OBSERVATION VIII

Chien 15. — Poids, 14 kilogrammes. Après avoir subi les divers examens, ce chien reçut, le 10 avril 1937, 30 cc. de tétrachlorure de carbone et, le 20 avril, 15 cc., soit 3 cc. par kilogramme de poids du corps en deux fois en dix jours d'intervalle. Trois jours après la première intoxication, l'épreuve du rose bengale se montra anormale (16-8-4). On

refit les examens trois mois, sept mois, neuf mois après la première intoxication.

En vue d'expériences qui n'ont pas trait exclusivement à notre travail, à partir du 23 mars 1938 on fit absorber au chien toutes les semaines, jusqu'au début du mois de mai, 15 cc. de tétrachlorure de carbone, soit en tout 90 cc. en six fois. L'animal supporta très bien le toxique et on refit les examens à

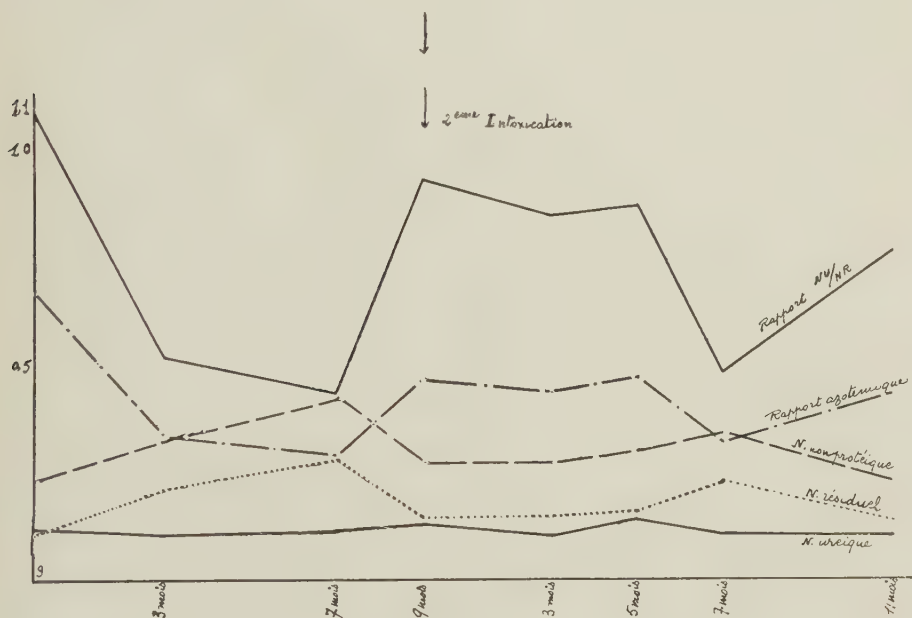


FIG. 9

différentes reprises trois mois, cinq mois, sept mois et 11 mois après le début de cette deuxième intoxication.

Dans les urines de cet animal, on ne nota au bout de ces délais aucune anomalie appréciable, tant après la première série qu'après la deuxième série d'intoxication.

Les épreuves d'exploration fonctionnelle du rein (P. S. P., constante d'Ambard, épreuve de la diurèse) ne révélèrent non plus rien de pathologique dans les deux cas.

Dans le sang, par contre, on observa les mêmes modifications que nous avons déjà signalées dans les observations précédentes.

## TABLEAU VIII

*Chien 15**Examens du sang*

|                                    | 1 <sup>re</sup> INTOXICATION |            |            |           |
|------------------------------------|------------------------------|------------|------------|-----------|
|                                    | Avant                        | 3 m. après | 7 m. après | 9 m. apr. |
| Lipémie .....                      | 4,4                          | 6,3        | 5,6        | 6,6       |
| Cholestérol .....                  | 1,40                         | 1,50       | 1,40       | 1,60      |
| Bilirubine .....                   | 0                            | 0          | 0          | 0         |
| Fibrine .....                      | 5,10                         | 3,80       | 8,10       | 8,0       |
| Protéides totaux .....             | 54,0                         | 61,1       | 78,7       | 60,5      |
| Albumine .....                     | 32,7                         | 25,2       | 36,7       | 28,1      |
| Globuline .....                    | 21,3                         | 35,8       | 42,0       | 32,4      |
| Rapport Alb./glob. ....            | 1,53                         | 0,70       | 0,87       | 0,86      |
| Urée (Xanth.) .....                | 0,26                         | 0,24       | 0,25       | 0,26      |
| Polypeptides .....                 | 0,016                        | 0,024      | 0,032      | 0,034     |
| Ac. aminés + NH <sup>3</sup> ..... | 0,047                        | 0,054      | 0,051      | 0,057     |
| Acide urique .....                 | 0,008                        | 0,008      | 0,009      | 0,009     |
| Créatinine .....                   | 0,012                        | 0,010      | 0,012      | 0,018     |
| N. aminé total .....               | »                            | »          | »          | »         |
| N. non protéique .....             | 0,23                         | 0,32       | 0,42       | 0,27      |
| N. résiduel .....                  | 0,11                         | 0,21       | 0,28       | 0,14      |
| Rapport azotémique ....            | 0,66                         | 0,34       | 0,29       | 0,48      |
| Rapport NU/NR .....                | 1,09                         | 0,52       | 0,43       | 0,92      |
| Cl. total .....                    | 2,48                         | 2,85       | 3,23       | 3,33      |
| Cl. plasmatique .....              | 3,69                         | 3,21       | 4,00       | 3,88      |
| Cl. globulaire .....               | 1,95                         | 2,3        | 2,38       | 2,17      |
| Rapport ClG/CIP .....              | 0,52                         | 0,71       | 0,59       | 0,56      |

|                                    | 2 <sup>e</sup> INTOXICATION |            |            |            |
|------------------------------------|-----------------------------|------------|------------|------------|
|                                    | 3 m. après                  | 5 m. après | 7 m. après | 11 m. apr. |
| Lipémie .....                      | 5,8                         | 6,0        | 8,3        | 8,5        |
| Cholestérol .....                  | 1,60                        | 1,65       | 2,08       | 2,10       |
| Bilirubine .....                   | 0                           | 0          | 0          | 0          |
| Fibrine .....                      | 7,25                        | 7,25       | 7,0        | 6,0        |
| Protéides totaux .....             | 73,4                        | 65,8       | 51,0       | 66,7       |
| Albumine .....                     | 35,9                        | 30,9       | 22,7       | 38,1       |
| Globuline .....                    | 37,5                        | 34,9       | 28,3       | 28,6       |
| Rapport Alb./glob. ....            | 0,95                        | 0,88       | 0,80       | 1,33       |
| Urée (Xanth.) .....                | 0,26                        | 0,30       | 0,24       | 0,22       |
| Polypeptides .....                 | 0,030                       | 0,032      | 0,030      | 0,030      |
| Ac. aminés + NH <sup>3</sup> ..... | 0,068                       | 0,070      | 0,068      | 0,048      |
| Acide urique .....                 | 0,009                       | 0,010      | 0,010      | 0,010      |
| Créatinine .....                   | 0,015                       | 0,018      | 0,020      | 0,018      |
| N. aminé total .....               | »                           | »          | »          | 0,041      |
| N. non protéique .....             | 0,27                        | 0,30       | 0,34       | 0,23       |
| N. résiduel .....                  | 0,14                        | 0,16       | 0,23       | 0,13       |
| Rapport azotémique ....            | 0,44                        | 0,47       | 0,32       | 0,43       |
| Rapport NU/NR .....                | 0,85                        | 0,87       | 0,49       | 0,77       |
| Cl. total .....                    | 3,03                        | 3,15       | 3,04       | 3,15       |
| Cl. plasmatique .....              | 3,88                        | 3,94       | 3,93       | 3,63       |
| Cl. globulaire .....               | 2,21                        | 2,11       | 2,10       | 2,21       |
| Rapport ClG/CIP .....              | 0,57                        | 0,53       | 0,53       | 0,60       |

Après la première intoxication, le taux de la lipémie s'éleva un peu et cette augmentation persista pendant les neuf mois. Le taux de la fibrinémie, qui était très abaissé au troisième mois, était redevenu normal dès le septième mois. Le rapport albumine/globuline, un peu plus bas au bout de trois mois qu'au bout de sept mois, était encore à ce moment très au-dessous du taux initial. Le taux des polypeptides, de l'azote au formol, de l'azote non protéique resta un peu plus élevé pendant les neuf mois qu'il ne l'était avant toute expérience. Quant au taux de l'azote résiduel, il fut trouvé notablement augmenté au bout de trois et de sept mois, mais il était revenu à un chiffre normal au bout de neuf mois.

La figure montre l'évolution des rapports azotémique et NU/NR qui, mieux que toutes les autres valeurs, montrent l'amélioration sensible du métabolisme azoté survenu entre le septième et le neuvième mois, époque pendant laquelle ces rapports, au préalable très abaissés, se relevèrent progressivement.

Après la deuxième intoxication, on vit la lipémie monter régulièrement et atteindre 8 gr. 05, alors qu'elle n'était au début que de 4 gr. 4. Parallèlement on observa une ascension progressive de la cholestérolémie.

Le rapport albumine/globuline ne parut pas subir du fait de la seconde intoxication de nouvel abaissement, mais il resta pendant sept mois à un chiffre bas et ce n'est qu'au bout de onze mois qu'il atteignit de nouveau son taux initial, soit vingt mois après la première intoxication. Des faits du même ordre furent observés en ce qui concerne le taux des polypeptides, des acides aminés, de l'azote non protéique qui, sans subir de nouvelle augmentation très appréciable après la deuxième intoxication, restèrent cependant à des taux plus élevés que les taux initiaux pendant sept mois encore et ne commencèrent à baisser que vers le onzième mois après la deuxième intoxication. Le taux de l'azote résiduel ne s'éleva que modérément après celle-ci et se trouva être normal au onzième mois. Quant au rapport azotémique et au rapport NU/NR, ils baissèrent après la deuxième intoxication, quoique d'une manière moins importante qu'après la première, et ne se relevèrent ensuite que lentement.

On a l'impression qu'en définitive la deuxième intoxication provoqua peut-être des perturbations fonctionnelles moins importantes que la première intoxication. Ceci s'explique par le fait qu'elle fut réalisée à des doses plus petites mais plus répétées; et par ailleurs, elle fut effectuée alors que les modifications apportées par la première intoxication n'avaient pas encore complètement disparu, et l'accentuation de ces modifications sous l'influence de la deuxième intoxication s'est montrée de ce fait moins ample en valeur relative.

En tout état, alors que chez d'autres chiens on vit tous les troubles se réparer en neuf à onze mois, on voit qu'ici la deuxième intoxication eut pour effet de les prolonger sans les accentuer notablement, pendant une période de même durée.

On aurait pu penser à priori que cette deuxième intoxication survenant après la première aurait provoqué des perturbations plus graves. Les faits montrent qu'il n'en fut rien et peut-être faut-il voir là la conséquence d'un certain état d'accoutumance de l'animal vis-à-vis du toxique.

## CONCLUSIONS

Il résulte des observations précédentes que l'administration de tétrachlorure de carbone par voie digestive à des chiens ne détermine pas de troubles fonctionnels apparents des reins, mais lèse le foie d'une manière cliniquement très évidente.

Les divers tests que nous avons recherchés pour dépister l'altération hépatique ainsi réalisée n'ont cependant ni la même importance ni la même persistance.

Nous ne nous étendrons pas sur les résultats fournis par l'épreuve fonctionnelle de la galactosurie provoquée, qui ne nous donna généralement pas de résultats bien précis, ni sur celle du rose bengale qui se montra nettement pathologique pendant les premiers jours suivant l'administration du toxique et redevint progressivement normale en général au bout de quelques semaines.

Des multiples examens que nous avons pratiqués sur les

urines, il résulte en définitive que seuls quelques signes paraissent à retenir, du moins pendant les premiers temps suivant l'intoxication. Nous avons ainsi observé de l'urobilinurie pendant une semaine environ et l'élévation de l'azote au formol et de l'azote résiduel pendant environ un mois. En dehors de ces quelques données, les autres analyses n'ont pas montré dans les urines de modifications très appréciables.

Il n'en fut pas de même dans le sang où nous avons relevé de nombreux signes de l'atteinte fonctionnelle du foie.

Le taux de la lipémie s'est élevé dès le lendemain de l'intoxication et cette élévation a persisté ensuite pendant des semaines et des mois. Nous l'avons même vu s'accroître à la longue; mais il n'est pas sûr que ce phénomène ait été exclusivement lié à l'atteinte de la glande hépatique, car nos animaux, maintenus en observation pendant près d'un an, restèrent constamment à l'attache et étaient au reste copieusement nourris. Il y a lieu de remarquer que dans ces conditions le taux de la cholestérolémie a eu aussi tendance à s'élever au bout de plusieurs mois, alors que dans les semaines suivant l'intoxication il resta généralement à son niveau initial.

Le taux de la fibrinémie s'abaissa en général pendant une huitaine de jours après l'administration du toxique, puis redevint par la suite normal.

Nous n'avons pas constaté de modifications appréciables de la bilirubinémie. Le taux des chlores sanguins ne s'est pas non plus sensiblement modifié.

Par contre, nombreux furent les bouleversements observés dans la teneur du sang en ses constituants azotés.

Le rapport albumine/globuline s'abaissa constamment dès le lendemain de l'intoxication et resta par la suite à un taux bas pendant des mois. Ce ne fut en général qu'entre le neuvième et le onzième mois que ce rapport tendit à revenir à son taux initial.

Les valeurs de l'urée sanguine ne furent jamais augmen-

tées chez nos chiens intoxiqués par le tétrachlorure de carbone, mais ne furent pas non plus sensiblement diminuées.

Par contre, nous avons constaté d'une façon à peu près régulière une augmentation, survenant dès le lendemain de l'intoxication et persistant ensuite plusieurs mois, du taux des polypeptides, de l'azote au formol et de l'azote résiduel. Par voie de conséquence, le rapport azotémique et le rapport NU/NR se sont toujours abaissés et sont restés à des taux inférieurs pendant très longtemps. Le retour de ces diverses valeurs à leur taux initial s'est effectué plus ou moins vite selon les animaux; mais il a demandé en général cinq à sept mois et quelquefois plus. Le taux de l'azote au formol cependant est redevenu normal souvent dans un temps moins grand.

Il est très remarquable que la teneur du sang en créatinine et en acide urique n'ait pas été sensiblement modifiée par l'intoxication au tétrachlorure de carbone.

En résumé, les tests chimiques les plus sensibles de l'atteinte fonctionnelle du foie produite par ce toxique nous paraissent être l'augmentation de la lipémie, l'abaissement du rapport albumine/globuline, l'élévation du taux des polypeptides, de l'azote au formol, de l'azote résiduel et de l'azote aminé total dans le sang, ainsi que l'abaissement du rapport azotémique et du rapport NU/NR.

L'urobilinurie, l'augmentation de l'azote au formol et de l'azote résiduel dans les urines, l'abaissement du taux de la fibrinémie et la rétention du rose bengale dans le sang sont des signes très nets également, mais généralement beaucoup moins durables et qui ne sont observés que dans les jours ou les semaines suivant l'intoxication.

---

## CHAPITRE IV

---

### Hépatites par ligature du canal cholédoque

L'intoxication par le tétrachlorure de carbone réalisant des hépatites diffuses, nous avons cherché à produire un processus plus électif, portant principalement sur d'autres fonctions que les fonctions protéiques, mais susceptible de réagir secondairement sur celles-ci, afin de déterminer des troubles plus bénins du métabolisme azoté et de voir comment ceux-ci peuvent être extériorisés par les tests chimiques que nous étudions.

C'est dans ce but que nous avons réalisé chez trois chiens la section du canal cholédoque et pratiqué avant et après, à des temps variables, les dosages habituels.

#### OBSERVATION IX

*Chien 22.* — Poids, 19 kilogrammes. Après avoir subi les épreuves habituelles, cet animal subit une ligature du cholédoque. On refit tous les examens quinze jours, vingt et un jours, un mois et demi, deux mois et demi après l'opération. A ce moment, l'animal déclinait rapidement, il avait les yeux, la muqueuse buccale et les oreilles très jaunes et ses urines étaient fortement choluriques. On le sacrifia par piqûre du bulbe. Le résultat des examens se trouve dans les tableaux ci-contre.

On constata naturellement la présence d'urobiline, de sels et de pigments biliaires dans les urines et, dans le sang, de l'hyperbilirubinémie.

## TABLEAU IX

*Chien 22**Examens des urines*

|                                    | Avant | 15 jours | 21 jours | 1 m. 1/2 | 2 m. 1/2 |
|------------------------------------|-------|----------|----------|----------|----------|
| Glucose .....                      | 0     | 0        | 0        | 0        | 0        |
| Chlorures .....                    | 6,5   | 5,4      | 6,1      | 7,1      | 6,8      |
| Pigments biliaires .....           | 0     | +        | ++       | ++       | ++       |
| Urobiline .....                    | 0     | ++       | ++       | ++       | +        |
| Sels biliaires .....               | 0     | +        | ++       | ++       | ++       |
| Urée .....                         | 7,4   | 8,6      | 10,8     | 12,5     | 7,8      |
| Coef. de Maillard .....            | 0,03  | 0,03     | 0,04     | 0,04     | 0,07     |
| Albumine .....                     | 0     | 0,07     | 0,02     | 0,03     | 0,06     |
| N. résiduel .....                  | 0,85  | 1,75     | 1,55     | 2,10     | 1,95     |
| Ac. aminés + NH <sup>3</sup> ..... | 0,15  | 0,20     | 0,35     | 0,40     | 0,40     |
| N. non protéique .....             | 4,30  | 5,75     | 6,55     | 8,90     | 5,60     |
| Acide urique .....                 | 0,07  | 0,07     | 0,07     | 0,07     | 0,07     |
| Créatine .....                     | 0,05  | 0,15     | 0,15     | 0,20     | 0,10     |
| Créatinine .....                   | 0,20  | 0,55     | 0,60     | 0,60     | 0,40     |
| Indican .....                      | 0     | 0        | 0        | 0        | 0        |
| Scatol .....                       | 0     | 0        | 0        | 0        | 0        |
| Acétone .....                      | 0     | 0        | 0        | 0        | 0        |
| Cylindres .....                    | 0     | 0        | 0        | 0        | 0        |

*Examens du sang*

|                                    | Avant | 15 jours | 21 jours | 1 m. 1/2 | 2 m. 1/2 |
|------------------------------------|-------|----------|----------|----------|----------|
| Lipémie .....                      | 4,2   | 6,2      | 6,6      | 6,4      | 6,6      |
| Cholestérol .....                  | 1,00  | 1,2      | 1,3      | 1,4      | 1,5      |
| Bilirubine .....                   | 0     | 0,045    | 0,037    | 0,092    | 0,073    |
| Fibrine .....                      | 7,3   | 6,3      | 5,75     | 6,00     | 3,50     |
| Protéides totaux .....             | 78,1  | 62,00    | 69,5     | 76,7     | 65,3     |
| Albumine .....                     | 40,8  | 29,9     | 30,1     | 38,3     | 30,7     |
| Globuline .....                    | 37,3  | 32,1     | 39,4     | 38,4     | 34,6     |
| Rapport Alb./glob. ....            | 1,09  | 0,93     | 0,79     | 1,00     | 0,89     |
| Urée (Xanth.) .....                | 0,22  | 0,22     | 0,23     | 0,24     | 0,20     |
| Polypeptides .....                 | 0,018 | 0,047    | 0,045    | 0,070    | 0,044    |
| Ac. aminés + NH <sup>3</sup> ..... | 0,054 | 0,032    | 0,034    | 0,051    | 0,051    |
| Acide urique .....                 | 0,009 | 0,009    | 0,010    | 0,009    | 0,010    |
| Créatinine .....                   | 0,014 | 0,012    | 0,013    | 0,013    | 0,015    |
| N. aminé total .....               | »     | »        | »        | »        | »        |
| N. non protéique .....             | 0,21  | 0,30     | 0,28     | 0,28     | 0,25     |
| N. résiduel .....                  | 0,11  | 0,20     | 0,17     | 0,16     | 0,16     |
| Rapport azotémique .....           | 0,47  | 0,32     | 0,35     | 0,39     | 0,36     |
| Rapport NU/NR .....                | 0,90  | 0,50     | 0,53     | 0,68     | 0,56     |
| Cl. total .....                    | 2,89  | 3,27     | 2,85     | 3,03     | 3,23     |
| Cl. plasmatique .....              | 3,27  | 4,00     | 3,45     | 3,64     | 3,82     |
| Cl. globulaire .....               | 2,12  | 2,18     | 1,96     | 2,46     | 2,38     |
| Rapport ClG/ClP .....              | 0,65  | 0,54     | 0,56     | 0,67     | 0,62     |

On nota en outre dans les urines une augmentation de l'azote au formol et de l'azote résiduel.

Dans le sang, on remarqua une élévation persistante du taux de la lipémie et un abaissement progressif du taux de la fibrinémie. Le rapport albumine/globuline s'abaissa, mais d'une façon relativement modérée. En outre, on put noter une forte augmentation du taux des polypeptides et une légère élévation de l'azote non protéique et de l'azote résiduel. Le taux de l'urée

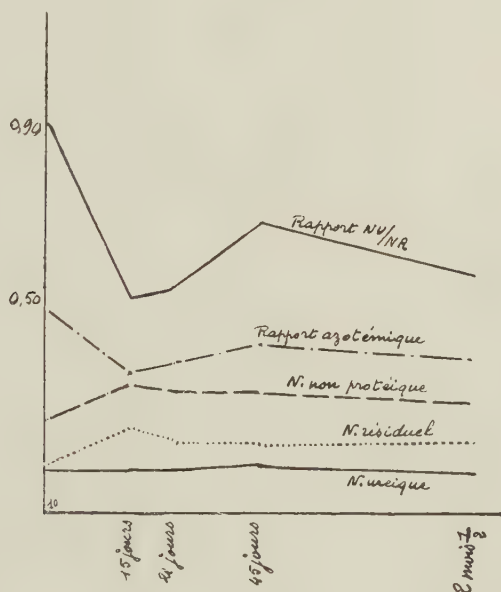


FIG. 10

restant normal, les rapports azotémique et NU/NR se sont abaissés.

Il est à noter que le rose bengale fut très anormalement retenu dans les humeurs.

En résumé, cet animal a présenté, en plus du syndrome de rétention biliaire, un syndrome d'insuffisance hépatique comportant des signes de même ordre, en ce qui concerne les composés azotés non protéiques du sang, que dans le cas d'hépatites toxiques par le tétrachlorure de carbone. Cependant, les troubles furent ici moins étendus puisque le taux de l'azote au formol ne s'est pas sensiblement élevé. Ils furent aussi moins prononcés.

# OBSERVATION X

*Chien 23.* — Poids, 25 kilogrammes. Cet animal ayant subi les divers examens et épreuves fonctionnelles, on lui fit une section du cholédoque avec ligature le 1<sup>er</sup> décembre 1937. Les jours suivants, le chien se montra apathique, il mangea à peine, vomit à plusieurs reprises et maigrit assez notablement. Neuf jours après l'opération, on refit les diverses analyses et on sacrifia l'animal par piqûre du bulbe.

Les résultats sont consignés dans les tableaux ci-après :

TABLEAU X

*Chien 23*

## *Examens du sang*

|                                    | Avant | 15 j. après |
|------------------------------------|-------|-------------|
| Lipémie .....                      | 5,80  | 7,80        |
| Cholestérol .....                  | 1,25  | 1,75        |
| Bilirubine .....                   | 0     | 0,055       |
| Fibrine .....                      | 7,5   | 7,6         |
| Protéides totaux .....             | 66,3  | 59,4        |
| Albumine .....                     | 36,0  | 25,6        |
| Globuline .....                    | 27,4  | 33,8        |
| Rapport Alb./glob. ....            | 1,31  | 0,75        |
| Urée (Xanth.) .....                | 0,26  | 0,18        |
| Polypeptides .....                 | 0,022 | 0,052       |
| Ac. aminés + NH <sup>3</sup> ..... | 0,049 | 0,037       |
| Acide urique .....                 | 0,010 | 0,011       |
| Créatinine .....                   | 0,012 | 0,013       |
| N. aminé total .....               | »     | »           |
| N. non protéique .....             | 0,23  | 0,27        |
| N. résiduel .....                  | 0,11  | 0,19        |
| Rapport azotémique .....           | 0,57  | 0,29        |
| Rapport NU/NR .....                | 1,09  | 0,42        |
| Cl. total .....                    | 3,33  | 3,27        |
| Cl. plasmatique .....              | 3,88  | 3,88        |
| Cl. globulaire .....               | 2,17  | 2,02        |
| Rapport ClG/ClP .....              | 0,56  | 0,52        |

Outre le syndrome de rétention biliaire caractérisé par la présence de pigments, de sels biliaires et d'urobiline dans les urines et d'un excès de bilirubine dans le sang, cet animal présenta des symptômes analogues à ceux du chien précédent : rétention du rose bengale, élévation de la lipémie, abais-

sement du rapport albumine/globuline, élévation assez marquée du taux des polypeptides, beaucoup plus faible que celle du taux de l'azote résiduel, celui de l'azote au formol ne s'étant pas accru. Le taux de l'urée sanguine étant resté le même, les rapports azotémique et NU/NR s'abaissèrent.

Cet animal a présenté des signes de néphrite caractérisés par un peu d'albuminurie (0,70) et la présence de quelques cylindres granuleux dans les urines. Mais cette néphrite ne s'accompagna pas d'élévation du taux de l'urée sanguine, et il est probable que l'élévation du taux des différents composés azotés non protéiques du sang fut due exclusivement au facteur hépatique, d'autant plus que cette élévation a porté sur les mêmes éléments et a présenté la même intensité que chez le chien précédent. Notons que la néphrite légère dont fut affecté ce chien ne s'est accompagnée que d'une faible diminution de l'élimination de la P. S. P. et que la constante d'Ambard resta normale. L'épreuve de la diurèse, par contre, montra une opsiurie très nette.

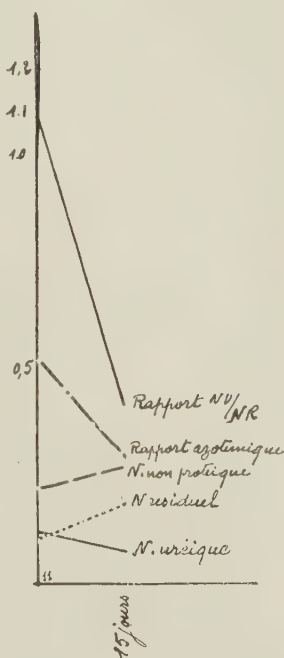


FIG. 11

## OBSERVATION XI

*Chien 29.* — Poids, 21 kg. 800. Après avoir subi les examens habituels, cet animal fut opéré le 9 juin 1938 de ligature du cholédoque. On refit tous les examens treize jours et quarante-cinq jours après l'opération. A ce moment, le chien avait maigri considérablement et commençait à être très jaune; on le tua par piqure du bulbe.

Les résultats des examens sont consignés dans les tableaux ci-après :

## TABLEAU XI

*Chien 29**Examens des urines*

|                                    | Avant  | 13 jours après | 1 m. 1/2 après |
|------------------------------------|--------|----------------|----------------|
| Glucose .....                      | 0      | 0              | 0              |
| Chlorures .....                    | 4,2    | 9,2            | 9,1            |
| Pigments biliaires .....           | 0      | ++             | ++             |
| Urobiline .....                    | 0      | +              | +              |
| Sels biliaires .....               | 0      | ++             | ++             |
| Urée .....                         | 7,9    | 9,1            | 12,8           |
| Coef. de Maillard .....            | 0,05   | 0,06           | 0,06           |
| Albumine .....                     | 0,07   | 0,07           | 0,05           |
| N. résiduel .....                  | 0,65   | 1,05           | 1,0            |
| Ac. aminés + NH <sup>3</sup> ..... | 0,30   | 0,45           | 0,50           |
| N. non protéique .....             | 4,30   | 5,30           | 6,95           |
| Acide urique .....                 | 0,09   | 0,09           | 0,10           |
| Créatine .....                     | traces | 0,2            | 0,2            |
| Créatinine .....                   | 0,4    | 0,50           | 0,60           |
| Indican .....                      | 0      | 0              | 0              |
| Scatol .....                       | 0      | 0              | 0              |
| Acétone .....                      | 0      | 0              | 0              |
| Cylindres .....                    | 0      | 0              | 0              |

*Examens du sang*

|                                    | Avant | 13 jours après | 1 m. 1/2 après |
|------------------------------------|-------|----------------|----------------|
| Lipémie .....                      | 5,8   | 6,00           | 5,40           |
| Cholestérol .....                  | 1,60  | 1,65           | 1,50           |
| Bilirubine .....                   | 0     | 0,035          | 0,062          |
| Fibrine .....                      | 6,0   | 6,5            | 6,0            |
| Protéides totaux .....             | 60,4  | 64,9           | 53,2           |
| Albumine .....                     | 37,2  | 37,4           | 28,2           |
| Globuline .....                    | 23,2  | 27,5           | 25,0           |
| Rapport Alb./glob. ....            | 1,60  | 1,35           | 1,12           |
| Urée (Xanth.) .....                | 0,36  | 0,24           | 0,25           |
| Polypeptides .....                 | 0,023 | 0,036          | 0,038          |
| Ac. aminés + NH <sup>3</sup> ..... | 0,034 | 0,061          | 0,065          |
| Acide urique .....                 | 0,010 | 0,010          | 0,010          |
| Créatinine .....                   | 0,015 | 0,018          | 0,020          |
| N. aminé total .....               | »     | »              | »              |
| N. non protéique .....             | 0,30  | 0,25           | 0,25           |
| N. résiduel .....                  | 0,13  | 0,14           | 0,14           |
| Rapport azotémique .....           | 0,56  | 0,44           | 0,48           |
| Rapport NU/NR .....                | 1,30  | 0,78           | 0,85           |
| Cl. total .....                    | 2,96  | 3,03           | 3,15           |
| Cl. plasmatique .....              | 3,95  | 3,82           | 3,85           |
| Cl. globulaire .....               | 2,21  | 2,21           | 2,03           |
| Rapport ClG/CIP .....              | 0,56  | 0,57           | 0,52           |

Nous avons constaté chez cet animal en dehors du syndrome de rétention biliaire des symptômes d'insuffisance hépatique du même ordre que chez les deux chiens précédents, mais plus fragmentaires et moins marqués : persistance anormale du rose bengale dans le sang, élévation modérée de l'azote au formol et de l'azote résiduel dans les urines, abaissement d'ailleurs peu marqué du rapport albumine/globuline, légère augmentation du taux des polypeptides du sang et de l'azote au formol, abaissement des rapports azotémique et NU/NR. Par contre le taux de l'azote résiduel ne s'est pour ainsi dire pas modifié.

Chez cet animal nous n'avons constaté aucun signe de souffrance du rein : l'élimination de la P. S. P. et la constante d'Amgard sont restées normales ainsi que le taux de l'urée dans le sang. Il ne présentait ni albuminurie, ni cylindrurie.

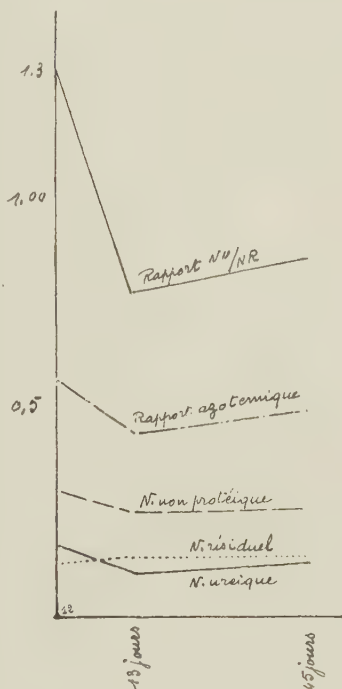


FIG. 12

## CONCLUSIONS

Les troubles observés chez ces trois chiens à cholédoque ligaturé ont consisté, en dehors d'un syndrome de rétention biliaire totale caractérisé par l'augmentation du taux de la bilirubinémie et l'élimination dans les urines de sels, de pigments biliaires et d'urobiline, en une élévation de quelques constituants azotés non protéiques des urines et du sang et en l'abaissement des rapports azotémique et NU/NR, ainsi que celui du rapport albumine/globuline.

Ces signes sont dans l'ensemble du même ordre que ceux

qui ont été observés dans le cas des hépatites toxiques par le tétrachlorure de carbone, mais se sont montrés plus fragmentaires et moins intenses. Dans un seul cas, nous avons pu constater cliniquement quelques symptômes d'une néphrite qui ne fut d'ailleurs pas de type azotémique, de telle sorte que nous pouvons considérer que les signes ci-dessus indiqués ont relevé dans tous les cas de l'insuffisance hépatique.

---

## CHAPITRE V

---

### **Néphrites hémoglobinuriques**

E. Aubertin et Sappey [6] [7]; Aubertin, A. Lacoste et R. Castagnou [3, 4, 5]; R. Castagnou [25] ont montré qu'un excellent moyen d'obtenir des néphrites pures de type azotémique sans insuffisance hépatique surajoutée consiste à administrer dans les veines, à doses suffisantes, une solution d'hémoglobine.

Ils ont établi que les résultats obtenus à cet égard variaient beaucoup selon le degré de concentration en hémoglobine de la solution injectée. Les solutions à 14 p. 100 sont celles qui se montrent les plus toxiques. Elles déterminent des néphrites qui peuvent entraîner la mort par anurie ou par oligurie persistante, ou permettre la survie avec des troubles plus ou moins importants et plus ou moins durables dans le fonctionnement des reins.

Avec des solutions à 3,5 p. 100, des résultats du même ordre peuvent être observés, mais les accidents sont en général moins graves et ils peuvent même être éventuellement assez bénins.

Avec les solutions à 6,5 ou 7 p. 100 l'atteinte des reins reste minime et ne se traduit cliniquement que par des symptômes assez peu importants.

Ces différences tiennent à ce que ces dernières solutions sont celles qui présentent la densité, la viscosité, la tension superficielle et la pression osmotique colloïdale les plus proches des valeurs correspondantes du plasma sanguin du chien.

Nous nous sommes inspiré de ces recherches pour réaliser des néphrites pures et suivant la technique adoptée par les auteurs précédents nous avons administré à des chiens ayant subi une saignée de 30 cc. par kilogramme de poids du corps une quantité moitié moindre de solution d'hémoglobine préparée selon la technique indiquée dans les travaux ci-dessus rapportés.

Nous avons ainsi intoxiqué trois chiens avec de l'hémoglobine en solution à 14 p. 100 et un chien avec de l'hémoglobine en solution à 3,5 p. 100.

Nous rapporterons en outre l'observation d'un cinquième animal qui reçut une solution d'hémoglobine à 6,5 p. 100 et présenta une néphrite évidente, contrairement à ce qui se passe habituellement pour les solutions de ce titre. Mais dans le cas particulier la préparation de l'hémoglobine n'avait pas été effectuée dans des conditions parfaites et elle contenait en particulier de l'éther.

Les analyses du sang et des urines, les épreuves d'exploration fonctionnelle du foie et des reins furent effectuées avant et à des intervalles divers après l'injection d'hémoglobine.

Nous rapporterons les observations de ces cinq chiens suivant l'ordre de gravité des troubles qu'ils ont présentés.

## NÉPHRITE AVEC ANURIE

### OBSERVATION XII

*Chien 84.* — Poids, 21 kilogrammes. Le 31 janvier 1939, après une saignée de 600 cc. de sang, on injecta à cet animal 300 cc. d'une solution, filtrée sur filtre Seitz filtrant, d'oxyhémoglobine de cheval à 14 p. 100, rendue isotonique au plasma sanguin de chien et de même composition minérale que ce dernier milieu. Le chien ne parut pas sensiblement fatigué par cette saignée et cette injection. Il mangea sa soupe peu après, mais il vomit à plusieurs reprises dès la fin de l'après-midi.

Le lendemain l'animal était beaucoup plus abattu; il n'urina pas et vomit plusieurs fois; il refusa toute alimentation.

Le surlendemain, les vomissements continuèrent. Le chien urina 70 cc. seulement d'une urine contenant 1,1 p. 100 d'hémoglobine (soit 0,07). Le taux de l'urée sanguine était de 4 gr. 30. Dans le plasma sanguin on dosa 0,5 d'hémoglobine.

Le quatrième jour, situation sans changement : l'animal n'urina pas et vomit toujours.

Le cinquième jour, le chien était de plus en plus prostré. Il n'émit que 200 cc. d'une urine brunâtre qui ne contenait pas d'hémoglobine. Il ne but, ni ne mangea et continua à vomir.

Le sixième jour, l'animal élimina 1.100 cc. d'urines brunâtres; mais il était extrêmement apathique et refusa toute alimentation. On pratiqua une saignée pour effectuer des dosages et on coucha ensuite le chien sur une table pour pratiquer l'épreuve du rose bengale; mais huit minutes après l'injection il mourut. Il avait maigri de 2 kg. 600 en six jours.

Voici les résultats des différents examens effectués sur le sang et les urines de cet animal chez lequel nous n'avons pas pu pratiquer, en raison de sa quasi anurie, les épreuves de la P. S. P. et de la galactosurie provoquée, ni calculer la constante d'Ambard (voir tableau XII ci-après).

En résumé, ce chien présenta après l'injection d'une solution d'hémoglobine à 14 p. 100 dans les veines un syndrome

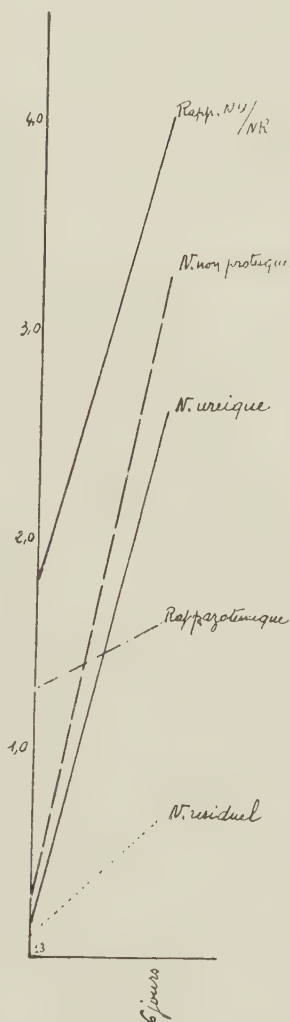


FIG. 13

## TABLEAU XII

*Chien 84**Examens des urines*

|                                    | Avant | 6 jours après |
|------------------------------------|-------|---------------|
| Glucose .....                      | 0     | 0             |
| Chlorures .....                    | 4,30  | 1,50          |
| Pigments biliaires .....           | 0     | 0             |
| Urobiline .....                    | 0     | 0             |
| Sels biliaires .....               | 0     | 0             |
| Urée .....                         | 12,3  | 10,0          |
| Coef. de Maillard .....            | 0,04  | 0,15          |
| Albumine .....                     | 0,04  | 0,65          |
| N. résiduel .....                  | 0,90  | 1,50          |
| Ac. aminés + NH <sup>3</sup> ..... | 0,35  | 0,85          |
| N. non protéique .....             | 6,65  | 6,15          |
| Acide urique .....                 | 0,35  | 0,18          |
| Créatine .....                     | 0,20  | 0,40          |
| Créatinine .....                   | 0,50  | 0,35          |
| Indican .....                      | 0     | +++           |
| Scatol .....                       | 0     | +             |
| Acétone .....                      | 0     | 0             |
| Cylindres .....                    | 0     | ++            |

*Examens du sang*

|                                    | Avant | 6 jours après |
|------------------------------------|-------|---------------|
| Lipémie .....                      | 5,50  | 7,40          |
| Cholestérol .....                  | 1,50  | 1,95          |
| Bilirubine .....                   | 0     | 0             |
| Fibrine .....                      | 7,0   | 8,5           |
| Protéides totaux .....             | 63,2  | 49,1          |
| Albumine .....                     | 34,5  | 35,2          |
| Globuline .....                    | 29,7  | 13,9          |
| Rapport Alb./glob. ....            | 1,22  | 2,60          |
| Urée (Xanth.) .....                | 0,39  | 5,60          |
| Polypeptides .....                 | 0,026 | 0,050         |
| Ac. aminés + NH <sup>3</sup> ..... | 0,060 | 0,124         |
| Acide urique .....                 | 0,011 | 0,14          |
| Créatinine .....                   | 0,017 | 0,037         |
| N. aminé total .....               | 0,054 | 0,112         |
| N. non protéique .....             | 0,28  | 3,25          |
| N. résiduel .....                  | 0,10  | 0,65          |
| Rapport azotémique .....           | 1,29  | 1,60          |
| Rapport NU/NR .....                | 1,80  | 4,00          |
| Cl. total .....                    | 2,80  | 3,18          |
| Cl. plasmatique .....              | 3,45  | 3,62          |
| Cl. globulaire .....               | 1,90  | 2,47          |
| Rapport ClG/ClP .....              | 0,54  | 0,68          |

d'insuffisance rénale, aigu, rapidement mortel. L'anurie fut ici pratiquement complète pendant quatre jours. Le taux de l'azotémie s'éleva progressivement jusqu'au chiffre formidable de 5 gr. 60 au sixième jour, au moment de la mort. Dans le sang on a observé une augmentation considérable de l'azote résiduel (0,65 au lieu de 0,10), de l'azote au formol, de la polypeptidémie, de la créatininémie, et une élévation très importante du rapport azotémique et surtout du rapport NU/NR. Le rapport sérine/globuline s'est notablement élevé au lieu de s'abaisser comme il fit dans le cas d'hépatite. Les taux des chlores sanguins se sont élevés, tandis que celui des chlorures se montra très bas dans les premières urines émises au bout de cinq jours. Dans les urines, on nota une forte cylindrurie, une albuminurie, d'ailleurs modérée, et une augmentation également de l'azote résiduel et de l'azote au formol.

Nous n'avons pu juger de l'état du foie que par peu d'éléments. Il est remarquable que ce chien n'ait pas présenté d'urobilinurie et que dans le sang il ne se soit produit aucune modification appréciable dans les taux de la bilirubinémie et de la fibrinémie. Cependant les taux de cholestérol et de graisses totales du sang s'élevèrent, ce qui se voit assez habituellement, chez le chien, dans les atteintes hépatiques.

L'atteinte de cet organe n'a été cependant que secondaire; et elle ne s'est traduite en somme cliniquement que par des signes de peu d'importance.

## NÉPHRITE GRAVE AVEC AMÉLIORATION

### OBSERVATION XIII

*Chien 74.* — Poids, 11 kg. 300. Le 31 janvier 1939, après une saignée correspondant à 15 cc. de sang par kilogramme de poids du corps, soit 170 cc. environ, on injecta, aussitôt après, un volume égal d'une solution d'hémoglobine de cheval à 14 p. 100, rendue isotonique au plasma sanguin de chien, présentant la même composition minérale que ce milieu, et filtrée sur filtre Seitz filtrant.

L'animal, qui était un peu abattu après la saignée, récupéra rapidement sa vigueur après l'injection et se débattit violem-

ment. Mis à terre, il circula avec entrain et mangea un peu de soupe.

Dans la journée, il n'urina pas et se montra apathique. La nuit, il vomit quelques glaires non sanglantes. Le lendemain, le chien n'émit aucune urine, mais ne vomit pas. Il mangea un peu.

Le surlendemain, il urina pour la première fois 500 cc. d'une urine contenant 0,4 p. 100 d'HbO (soit 2 gr. d'HbO). Le quatrième jour, il élimina 500 cc. A partir du sixième jour, la diurèse redevint importante ainsi qu'on peut s'en rendre compte par les chiffres suivants :

|                           | Volume    | HbO   | Urée sang <sup>re</sup> |
|---------------------------|-----------|-------|-------------------------|
| Premier jour .....        | 0 cc.     | 0 %   | »                       |
| Deuxième jour .....       | 0 cc.     | 0 %   | »                       |
| Troisième jour .....      | 500 cc.   | 0,4 % | 1,95                    |
| Quatrième jour .....      | 400 cc.   | 0 %   | 1,80                    |
| Cinquième jour .....      | 0 cc.     | 0 %   | 2,10                    |
| Sixième jour .....        | 1.780 cc. | 0 %   | »                       |
| Septième jour .....       | 1.200 cc. | 0 %   | »                       |
| Huitième jour .....       | 2.270 cc. | 0 %   | »                       |
| Vingt-cinquième jour .... | »         | 0 %   | 0,64                    |

Par ailleurs, le chien, qui se remit à manger normalement dès le troisième jour, parut tout à fait normal.

On trouvera dans le tableau XIII les résultats des divers examens pratiqués chez ce chien, avant, cinq à six jours et vingt-cinq jours après l'injection d'hémoglobine.

Il résulte de ces différents chiffres qu'après l'injection d'une solution d'hémoglobine à 14 p. 100, cet animal a présenté une phase d'anurie, puis d'oligurie et en définitive, dans les jours qui suivirent, les signes d'une néphrite caractérisée par une élévation très importante de la constante d'Ambard (0,29 au lieu de 0,07), une diminution très appréciable de l'élimination de la P. S. P. (40 p. 100 au lieu de 65 p. 100), une légère albuminurie, de la cylindrurie, et une réduction de la diurèse à l'épreuve de la galactosurie. Cette néphrite s'est accompagnée d'un trouble profond de l'élimination des déchets azotés, révélé dans les urines par une augmentation de l'azote résiduel, de l'azote au formol et de la créatinine, et surtout dans le sang par une élévation de l'azote résiduel, de la polypeptidémie, de



FIG. 14

TABLEAU XIII

*Chien 74*

*Examens du sang*

|                                    | Avant | 5 j. après | 18 j. après | 25 j. après |
|------------------------------------|-------|------------|-------------|-------------|
| Lipémie .....                      | 6     | 6,20       | 6,40        | 6,20        |
| Cholestérol .....                  | 1,60  | 1,65       | 1,70        | 1,65        |
| Bilirubine .....                   | 0     | 0          | 0           | 0           |
| Fibrine .....                      | 7,50  | 7,80       | 7,25        | 7,00        |
| Protéides totaux .....             | 58,20 | 58,60      | 54,7        | 65,6        |
| Albumine .....                     | 30,4  | 35,7       | 36,5        | 39,1        |
| Globuline .....                    | 27,8  | 22,9       | 18,2        | 26,5        |
| Rapport Alb./glob. ....            | 1,09  | 1,56       | 2,0         | 1,47        |
| Urée (Xanth.) .....                | 0,51  | 2,10       | 1,15        | 0,64        |
| Polypeptides .....                 | 0,028 | 0,039      | 0,065       | 0,038       |
| Ac. aminés + NH <sup>3</sup> ..... | 0,068 | 0,086      | 0,112       | 0,061       |
| Acide urique .....                 | 0,012 | 0,015      | 0,013       | 0,012       |
| Créatinine .....                   | 0,017 | 0,030      | 0,020       | 0,018       |
| N. aminé total .....               | 0,050 | 0,072      | 0,108       | 0,056       |
| N. non protéique .....             | 0,47  | 1,37       | 0,78        | 0,50        |
| N. résiduel .....                  | 0,23  | 0,41       | 0,25        | 0,20        |
| Rapport azotémique .....           | 0,50  | 0,71       | 0,67        | 0,60        |
| Rapport NU/NR .....                | 1,02  | 2,30       | 2,12        | 1,50        |
| Cl. total .....                    | 2,89  | 3,21       | 3,27        | 3,25        |
| Cl. plasmatique .....              | 3,64  | 3,63       | 3,68        | 3,72        |
| Cl. globulaire .....               | 2,01  | 2,41       | 2,37        | 2,18        |
| Rapport CIG/CIP .....              | 0,55  | 0,66       | 0,65        | 0,58        |

l'azote au formol, de l'acidoémie, de la créatininémie et l'élévation du rapport azotémique et plus encore du rapport NU/NR (fig. 14). La plupart de ces symptômes se sont amendés par la suite en une vingtaine de jours comme le montrent notamment les courbes de cette figure. Au bout de vingt-cinq jours cependant le taux de l'urée sanguine était encore de 0 gr. 60.

Cette néphrite ne s'est accompagnée d'aucun signe d'insuffisance hépatique. Les épreuves du rose bengale et celle pratiquée après le rétablissement de la diurèse, de la galactosurie provoquée, se montrèrent normales. Il n'y eut ni urobilinurie, ni augmentation de la lipémie, ni diminution de la fibrinémie. Enfin, contrairement à ce que nous avons observé chez les chiens atteints d'hépatite, le rapport albumine/globuline s'est élevé au lieu de s'abaisser.

## NÉPHRITE CHRONIQUE PERSISTANTE

### OBSERVATION XIV

*Chien 72.* — Poids, 20 kilogrammes. Les divers examens pratiqués à deux reprises avant toute expérimentation, montrèrent que cet animal n'était pas alors absolument normal. On trouva en effet une élimination de la P. S. P. qui ne dépassa pas 55 p. 100 de la dose injectée, une constante d'Ambard aux environs de 0,14 et une épreuve de galactosurie comportant une diurèse retardée, mais une élimination du galactose normale. Le rose bengale disparut du sang moins rapidement que chez les sujets sains. Cependant différents dosages effectués dans le sang et dans les urines ne donnèrent pas de résultats franchement pathologiques et c'est la raison pour laquelle, faute d'autres sujets, nous avons utilisé celui-là.

Le 16 novembre 1938, on enleva donc à ce chien 600 cc. de sang en trente-cinq minutes, soit 30 cc. par kilogramme. L'animal fut très abattu par cette saignée. Il respirait faiblement et par saccades. On lui injecta alors 300 cc. d'une solution d'hémoglobine de chien à 3,5 p. 100, isotonique au plasma sanguin de chien, de même composition minérale et stérilisée sur filtre Seitz stérilisant. L'état de l'animal s'améliora très rapidement; la respiration devint plus profonde et plus régulière et, lorsque le chien fut mis à terre, il ne parut pas très fatigué quoiqu'il se montra peu vigoureux. Il ne mangea pas sa soupe, mais vers le soir il but un peu de bouillon, qu'il vomit d'ailleurs peu après. Il émit 400 cc. d'urines chargées d'hémoglobine.

Dans la nuit, le chien urina 970 cc. d'urines légèrement teintées en rouge. Le lendemain, il était beaucoup plus vigoureux. Il urina à nouveau dans la journée et, les jours suivants, il présenta une diurèse à peu près normale, ainsi qu'on peut s'en rendre compte par le tableau ci-joint. L'animal présenta par la suite un aspect général excellent, mangeant régulièrement sa ration quotidienne et se comportant comme un chien normal.

TABLEAU XIV

Chien 72

*Examens des urines*

|                                    | Avant  | 3 mois après |
|------------------------------------|--------|--------------|
| Glucose .....                      | 0      | 0            |
| Chlorures .....                    | 4,1    | 7,2          |
| Pigments biliaires .....           | 0      | 0            |
| Urobiline .....                    | 0      | 0            |
| Sels biliaires .....               | 0      | 0            |
| Urée .....                         | 6,4    | 12,8         |
| Coef. de Maillard .....            | 0,05   | 0,06         |
| Albumine .....                     | 0,07   | 0,70         |
| N. résiduel .....                  | 1,05   | 1,45         |
| Ac. aminés + NH <sup>3</sup> ..... | 0,25   | 0,55         |
| N. non protéique .....             | 4,05   | 7,4          |
| Acide urique .....                 | 0,15   | 0,15         |
| Créatine .....                     | traces | traces       |
| Créatinine .....                   | 0,10   | 0,22         |
| Indican .....                      | 0      | 0            |
| Scatol .....                       | 0      | 0            |
| Acétone .....                      | 0      | 0            |
| Cylindres .....                    | 0      | prés.        |

Voici enfin les résultats des épreuves fonctionnelles également pratiquées avant et trois mois après l'expérience :

a) Elimination de la P. S. P. :

| Avant     | Trois mois après |
|-----------|------------------|
| 55 p. 100 | 28 p. 100        |

b) Constante d'Ambard :

| Avant | Trois mois après |
|-------|------------------|
| 0,14  | 0,33             |

*Examens du sang*

|                         | Avant | 3 mois après |
|-------------------------|-------|--------------|
| Lipémie .....           | 6,6   | 7            |
| Cholestérol .....       | 1,85  | 1,80         |
| Bilirubine .....        | 0     | 0            |
| Fibrine .....           | 7,50  | 6,50         |
| Protéides totaux .....  | 67,6  | 40,7         |
| Albumine .....          | 34,7  | 28,1         |
| Globuline .....         | 32,9  | 12,6         |
| Rapport Alb./glob. .... | 1,05  | 2,73         |
| Urée (Xanth.) .....     | 0,41  | 1,52         |

|                                    | Avant | 3 mois après |
|------------------------------------|-------|--------------|
| Polypeptides .....                 | 0,027 | 0,032        |
| Ac. aminés + NH <sup>3</sup> ..... | 0,047 | 0,055        |
| Acide urique .....                 | 0,010 | 0,013        |
| Créatinine .....                   | 0,18  | 0,22         |
| N. aminé total .....               | »     | »            |
| N. non protéique .....             | 0,29  | 1,25         |
| N. résiduel .....                  | 0,10  | 0,55         |
| Rapport azotémique .....           | 0,65  | 0,56         |
| Rapport NU/NR .....                | 1,90  | 1,28         |
| Cl. total .....                    | 2,89  | 2,80         |
| Cl. plasmatique .....              | 3,64  | 3,15         |
| Cl. globulaire .....               | 2,01  | 2,12         |
| Rapport ClG/ClP .....              | 0,55  | 0,67         |

Cependant, les nombreuses analyses et épreuves effectuées sur lui trois mois après l'injection d'hémoglobine montrèrent que celle-ci avait déterminé une néphrite azotémique persistante. Elle fut caractérisée par une élévation dans le sang du taux de l'urée, des polypeptides, de l'azote aminé, de l'azote résiduel, de la créatinine et une élévation des rapports azotémique et NU/NR et dans les urines par une légère augmentation de l'albuminurie, de l'azote résiduel, et en outre par l'existence de cylindres et d'hématies. De plus, on constata une diminution de l'élimination de la P. S. P. qui était tombée de 55 à 28 p. 100, une augmentation de la constante d'Ambard qui était passée de 0,14 à 0,33. L'épreuve de la diurèse montra que celle-ci était encore plus retardée qu'avant l'expérience. Par contre, les épreuves du rose bengale et de la galactosurie provoquée donnèrent des résultats plus satisfaisants qu'avant la transfusion; et les différentes analyses de sang et d'urines ne permirent de déceler aucun signe d'insuffisance du foie : pas d'urobilinurie, pas de modification de la fibrinémie, de la cholestérolémie, de la lipémie, de la bilirubinémie. Le rapport albumine/globuline, qui est habituellement abaissé dans les hépatites toxiques chez le chien, s'est trouvé ici considérablement augmenté, ainsi d'ailleurs que nous l'avons antérieurement constaté chez les chiens précédents.

Voici tout d'abord les résultats des dosages d'urée successifs effectués chez cet animal :

### *Dosages d'urée sanguine*

|                           |      |                         |      |
|---------------------------|------|-------------------------|------|
| Normal .....              | 0,40 | Quatrième jour .....    | 1,30 |
| Après saignée .....       | 0,45 | Sixième jour .....      | 1,20 |
| Après injection .....     | 0,55 | Neuvième jour .....     | 1,35 |
| Deux heures après .....   | 0,50 | Deuxième semaine .....  | 1,25 |
| Quatre heures après ..... | 0,60 | Troisième semaine ..... | 1,05 |
| Six heures après .....    | 0,80 | Quatrième semaine ..... | 0,95 |
| Huit heures après .....   | 0,80 | Cinquième semaine ..... | 1,10 |
| Deuxième jour .....       | 1,55 | Sixième semaine .....   | 1,05 |
| Troisième jour .....      | 1,50 | Douzième semaine .....  | 1,52 |

Voici maintenant les taux de la diurèse pendant les premiers jours suivant l'injection d'hémoglobine :

### *Analyses d'urines*

|                      | Vol.     | HbO    | Pig. bil. | Examen microscopique |
|----------------------|----------|--------|-----------|----------------------|
| Avant .....          | 1750 cc. | 0      | 0         | Normal               |
| Premier jour .....   | 400 cc.  | 0,4    | 0         | Hémat.-Cylind.       |
| Deuxième jour .....  | 1450 cc. | traces | traces    | Hémat.-Cylind.       |
| Troisième jour ..... | 2930 cc. | 0      | 0         | Cylindres            |
| Quatrième jour ..... | 2530 cc. | 0      | 0         | Cylindres            |
| Cinquième jour ..... | 2150 cc. | 0      | 0         | Cylindres            |
| Sixième jour .....   | 1970 cc. | 0      | 0         | Cylindres            |

On trouvera dans le tableau 14 les résultats des examens de sang et d'urines pratiqués avant et trois mois après l'injection d'hémoglobine.

Les épreuves du rose bengale et de la galactosurie provoquée furent normales.

En résumé, l'administration dans les veines d'une solution d'hémoglobine à 3,5 p. 100 provoqua chez cet animal une néphrite chronique persistante de type azotémique sans insuffisance hépatique associée.

### NÉPHRITE AIGÜE PASSAGÈRE

#### OBSERVATION XV

*Chien 87.* — Poids, 12 kilogrammes. Le 31 janvier 1939, on enleva à cet animal 360 cc. de sang que l'on remplaça immé-

diatement par une quantité équivalente d'une solution d'hémoglobine de cheval, à 14 p. 100.

Le chien, qui était assez abattu après la saignée, recouvra une partie de son énergie après l'injection d'hémoglobine. Cependant, il resta peu en train toute la journée. Il mangea en partie sa soupe, mais la vomit pendant la nuit. On trouva le lendemain matin dans le cristalliseur disposé au-dessous de sa cage, des urines chargées d'hémoglobine et mélangées à du liquide de vomissement.

Le lendemain de la transfusion, l'animal n'urina pas; il mangea cependant toute sa soupe et ne vomit plus; mais il resta assez apathique.

Le surlendemain, le chien urina pour la première fois, et émit d'un coup, 1.600 cc. d'urines contenant 0,3 p. 100 d'hémoglobine, soit 4 gr. 80. Dans la journée, il élimina, en une deuxième fois, 555 cc. contenant 0,1 p. cent d'hémoglobine, soit 0 gr. 50. L'urée sanguine, ce jour-là, fut trouvée égale à 1 gramme.

Le quatrième jour, le chien prit sa ration alimentaire quotidienne et semblait en parfait état; toutefois, il n'urina pas. L'urée sanguine était à jeun de 0,82.

Le cinquième jour et les jours suivants, la diurèse redevint progressivement normale, ainsi qu'on peut s'en rendre compte par les chiffres ci-dessous :

|                          |           |
|--------------------------|-----------|
| Cinquième jour . . . . . | 1.500 cc. |
| Sixième jour . . . . .   | 1.360     |
| Septième jour . . . . .  | 1.600     |
| Huitième jour . . . . .  | 2.300     |

On pratiqua cinq jours, dix-huit jours et vingt-cinq jours après, les mêmes analyses et épreuves fonctionnelles qu'avant l'expérience. Les résultats se trouvent consignés dans le tableau XV.

TABLEAU XV

*Chien 87*

*Examens des urines*

|                              | Avant | 6 j. après | 18 j. après | 25 j. après |
|------------------------------|-------|------------|-------------|-------------|
| Glucose . . . . .            | 0     | 0          | 0           | 0           |
| Chlorures . . . . .          | 5,20  | 6,8        | 6,7         | 6,0         |
| Pigments biliaires . . . . . | 0     | 0          | 0           | 0           |

|                                    | Avant | 6 j. après | 18 j. après | 25 j. après |
|------------------------------------|-------|------------|-------------|-------------|
| Urobiline .....                    | 0     | 0          | 0           | 0           |
| Sels biliaires .....               | 0     | 0          | 0           | 0           |
| Urée .....                         | 6,0   | 33,0       | 19,2        | 18,6        |
| Coef. de Maillard .....            | 0,10  | 0,06       | 0,05        | 0,05        |
| Albumine .....                     | 0,07  | 0,75       | 0,50        | 0,35        |
| N. résiduel .....                  | 0,85  | 1,60       | 1,10        | 1,05        |
| Ac. aminés + NH <sup>3</sup> ..... | 0,35  | 1,20       | 0,55        | 0,50        |
| N. non protéique .....             | 3,65  | 17,0       | 10,05       | 9,70        |
| Acide urique .....                 | 0,20  | 0,17       | 0,10        | 0,10        |
| Créatine .....                     | 0,10  | 0,10       | 0,50        | 0,40        |
| Créatinine .....                   | 0,30  | 1,80       | 0,30        | 0,90        |
| Indican .....                      | 0     | +          | 0           | 0           |
| Scatol .....                       | 0     | 0          | 0           | 0           |
| Acétone .....                      | 0     | 0          | 0           | 0           |
| Cylindres .....                    | 0     | ++         | +           | 0           |

### *Examens du sang*

|                                    | Avant | 6 j. après | 18 j. après | 25 j. après |
|------------------------------------|-------|------------|-------------|-------------|
| Lipémie .....                      | 5,40  | 6,60       | 6,60        | 6,60        |
| Cholestérol .....                  | 1,40  | 1,70       | 1,70        | 1,70        |
| Bilirubine .....                   | 0     | 0          | 0           | 0           |
| Fibrine .....                      | 8,0   | 7,5        | 8,0         | 7,50        |
| Protéides totaux .....             | 66,6  | 64,1       | 63,6        | 62,7        |
| Albumine .....                     | 36,6  | 35,5       | 38,1        | 37,4        |
| Globuline .....                    | 30,0  | 36,6       | 25,5        | 25,3        |
| Rapport Alb./glob. ....            | 1,22  | 1,41       | 1,49        | 1,48        |
| Urée (Xanth.) .....                | 0,30  | 0,70       | 0,48        | 0,34        |
| Polypeptides .....                 | 0,027 | 0,038      | 0,020       | 0,022       |
| Ac. aminés + NH <sup>3</sup> ..... | 0,062 | 0,073      | 0,056       | 0,051       |
| Acide urique .....                 | 0,010 | 0,013      | 0,015       | 0,014       |
| Créatinine .....                   | 0,016 | 0,029      | 0,018       | 0,015       |
| N. aminé total .....               | 0,052 | 0,062      | 0,048       | 0,046       |
| N. non protéique .....             | 0,27  | 0,56       | 0,35        | 0,29        |
| N. résiduel .....                  | 0,13  | 0,24       | 0,13        | 0,13        |
| Rapport azotémique ....            | 0,51  | 0,57       | 0,62        | 0,51        |
| Rapport NU/NR .....                | 1,06  | 1,33       | 1,69        | 1,15        |
| Cl. total .....                    | 2,97  | 3,20       | 3,25        | 3,21        |
| Cl. plasmatique .....              | 3,60  | 3,58       | 3,63        | 3,65        |
| Cl. globulaire .....               | 2,13  | 2,27       | 2,21        | 2,17        |
| Rapport CIG/CIP .....              | 0,59  | 0,66       | 0,60        | 0,59        |

### *Epreuves fonctionnelles*

a) Epreuve de la P. S. P. :

| Avant     | 6 jours après | 25 jours après |
|-----------|---------------|----------------|
| 62 p. 100 | 42 p. 100     | 32 p. 100      |

b) Constante d'Ambard :

| Avant | 6 jours après | 25 jours après |
|-------|---------------|----------------|
| 0,09  | 0,11          | 0,07           |

En résumé, cet animal a présenté, après avoir reçu dans les veines une solution d'hémoglobine à 14 p. 100, de l'anurie et

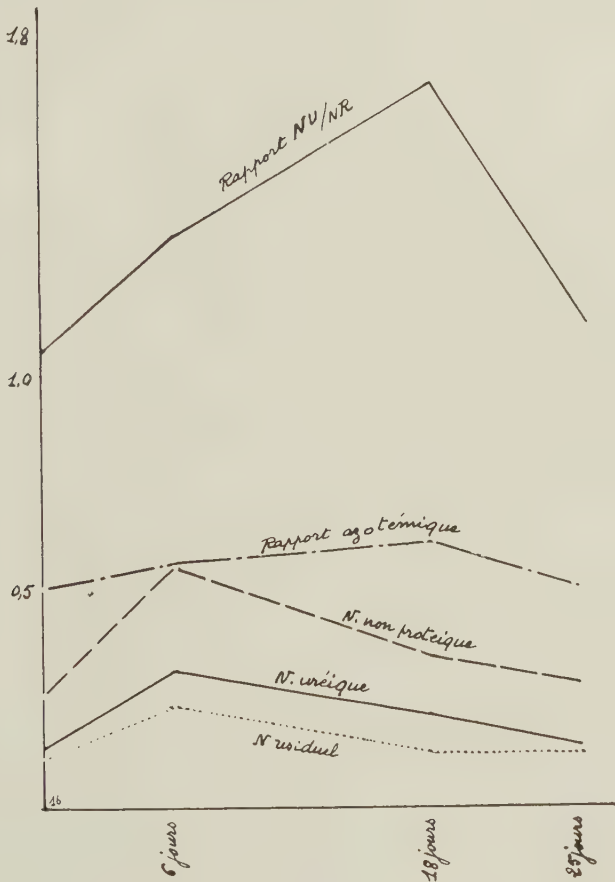


FIG. 15

de l'oligurie pendant les quatre jours suivants, et les diverses analyses et épreuves fonctionnelles pratiquées par la suite ont révélé l'existence d'une néphrite, d'ailleurs moins accentuée que pour d'autres chiens traités dans des conditions analogues, mais qui n'en fut pas moins caractérisée dans le sang

par une élévation des taux de l'urée, de l'azote résiduel, de l'N aminé, de l'azote au formol, des polypeptides, de la créatinine et des rapports azotémique et NU/NR (fig. 15); et dans les urines par une augmentation de l'albumine, de l'azote résiduel, de l'azote au formol et de la créatinine et par la présence de cylindres. L'élimination de la P. S. P. passa de 62 p. 100 à 42 p. 100 cinq jours après l'expérience et la constante d'Ambard s'est élevée légèrement. La diurèse provoquée se montra diminuée.

Tous ces troubles se sont d'ailleurs amendés en une vingtaine de jours, ainsi que le montrent bien notamment les courbes de la figure 15. Seule, l'épreuve de la P. S. P. donna encore un résultat anormal au vingt-cinquième jour.

Pas plus chez cet animal que chez les précédents, nous n'avons pu déceler de signes d'insuffisance hépatique. L'épreuve du rose bengale et celle pratiquée après le rétablissement de la diurèse, de la galactosurie provoquée, ne révélèrent rien d'anormal. On n'observa ni urobilinurie, ni augmentation de la lipémie, ni diminution de la fibrinémie, et le rapport albumine/globuline s'éleva au lieu de s'abaisser comme dans les cas d'hépatites.

## NÉPHRITE LÉGÈRE ET PASSAGÈRE

### OBSERVATION XVI

*Chien 101.* — Poids 19 kilogrammes. Toutes les analyses et épreuves habituelles étant faites, on enleva à l'animal un soir, à la veine fémorale dénudée, 570 cc. de sang en un seul temps, soit 30 cc. par kilogramme de poids du corps; et on lui injecta aussitôt après en vingt minutes, 285 cc. d'une solution d'hémoglobine à 6,5 p. 100, isotonique au plasma sanguin de chien, et de même composition minérale que ce milieu. Cette solution ne fut pas filtrée sur filtre Seitz stérilisant, mais seulement sur filtre filtrant. De plus, l'évaporation de l'éther était incomplète, par suite d'une imperfection de préparation.

Le chien, qui était assez abattu après la saignée, se mit à se débattre au cours de l'administration de l'hémoglobine. Il respirait alors bruyamment et son haleine sentait l'éther. L'in-

jection terminée, il parut comme hébété. Il marcha quelque peu, mais en titubant. Bientôt, il se coucha sur le sol, les pattes de devant écartées. Cet état ne dura d'ailleurs que peu de temps, l'animal redevenant rapidement normal. Il ne mangea cependant que partiellement sa soupe dans la journée. Dans la soirée, on le retrouva baignant dans le sang. Il avait arraché les points de suture de la plaie opératoire et il fallut le remettre sur la table d'opération, lier la veine fémorale qui saignait et refermer la plaie.

Le chien urina, pour la première fois, le lendemain matin de l'opération, soit douze heures environ après l'injection d'hémoglobine, et émit 260 cc. d'une urine contenant 0,6 p. 100 d'hémoglobine, soit 1 gr. 56. Il élimina dans la journée en une deuxième miction, 800 cc. d'urines contenant 0,2 p. 100 d'hémoglobine, soit 1 gr. 60. Le taux de l'urée, vingt-quatre heures après l'injection, était de 0 gr. 60.

Le troisième jour, l'animal émit 1.700 cc. d'urines légèrement brunâtres, ne contenant que des traces d'albumine. Le taux de l'azotémie fut ce jour-là de 0 gr. 52.

Voici les volumes d'urines émises et les quantités d'urée sanguine trouvées pendant les huit jours qui suivirent l'injection d'hémoglobine :

| Jour<br>—                | Volume<br>urines | Urée<br>sanguine , |
|--------------------------|------------------|--------------------|
| Premier jour . . . . .   | »                | 0,23 (avant)       |
| Second jour . . . . .    | 1060 cc.         | 0,60               |
| Troisième jour . . . . . | 1700 cc.         | 0,52               |
| Quatrième jour . . . . . | 600 cc.          | 0,35               |
| Cinquième jour . . . . . | 1100 cc.         | 0,45               |
| Sixième jour . . . . .   | 1240 cc.         | 0,40               |
| Septième jour . . . . .  | 980 cc.          | 0,40               |
| Huitième jour . . . . .  | 1200 cc.         | 0,42               |
| Onzième jour . . . . .   | 1100 cc.         | 0,48               |

L'animal se montra peu entrain pendant plusieurs jours, bien qu'il mangeât régulièrement sa soupe.

Des examens complets de sang et d'urines et diverses épreuves fonctionnelles furent effectués cinq jours et onze jours après l'injection d'hémoglobine. On en trouvera les résultats dans le tableau XVI.

Il résulte de ces examens que l'animal a présenté pendant

## TABLEAU XVI

*Chien 101**Examens des urines*

|                                  | Normal | 5 jours après | 11 jours après |
|----------------------------------|--------|---------------|----------------|
| Glucose .....                    | 0      | 0             | 0              |
| Chlorures .....                  | 5,0    | 3,8           | 5,1            |
| Pigments biliaires .....         | 0      | 0             | 0              |
| Urobiline .....                  | 0      | 0             | 0              |
| Sels biliaires .....             | 0      | 0             | 0              |
| Urée .....                       | 14,5   | 25,0          | 17,2           |
| Coef. de Maillard .....          | 0,5    | 0,04          | 0,05           |
| Albumine .....                   | 0,05   | 0,60          | 0,12           |
| N. résiduel .....                | 0,90   | 1,20          | 1,05           |
| Ac. aminés + $\text{NH}^3$ ..... | 0,60   | 0,70          | 0,55           |
| N. non protéique .....           | 7,65   | 12,85         | 9,05           |
| Acide urique .....               | 0,12   | 0,10          | 0,15           |
| Créatine .....                   | 0,20   | 0,10          | 0,10           |
| Créatinine .....                 | 0,60   | 0,90          | 0,70           |
| Indican .....                    | 0      | 0             | 0              |
| Scatol .....                     | 0      | 0             | 0              |
| Acétone .....                    | 0      | 0             | 0              |
| Cylindres .....                  | 0      | 0             | 0              |

*Examens du sang*

|                                  | Normal | 5 jours après | 11 jours après |
|----------------------------------|--------|---------------|----------------|
| Lipémie .....                    | 5,80   | 6,0           | 5,80           |
| Cholestérol .....                | 1,50   | 1,55          | 1,50           |
| Bilirubine .....                 | 0      | 0             | 0              |
| Fibrine .....                    | 7,50   | 7,75          | 7,25           |
| Protéides totaux .....           | 65,2   | 65,8          | 62,50          |
| Albumine .....                   | 42,1   | 44,1          | 36,40          |
| Globuline .....                  | 23,1   | 21,7          | 26,10          |
| Rapport Alb./glob. ....          | 1,82   | 2,03          | 1,89           |
| Urée (Xanth.) .....              | 0,23   | 0,54          | 0,48           |
| Polypeptides .....               | 0,020  | 0,029         | 0,027          |
| Ac. aminés + $\text{NH}^3$ ..... | 0,041  | 0,072         | 0,074          |
| Acide urique .....               | 0,012  | 0,012         | 0,011          |
| Créatinine .....                 | 0,016  | 0,021         | 0,020          |
| N. aminé total .....             | 0,036  | 0,062         | 0,063          |
| N. non protéique .....           | 0,22   | 0,50          | 0,37           |
| N. résiduel .....                | 0,11   | 0,25          | 0,15           |
| Rapport azotémique .....         | 0,50   | 0,52          | 0,58           |
| Rapport NU/NR .....              | 1,0    | 1,04          | 1,46           |
| Cl. total .....                  | 2,89   | 2,90          | 2,85           |
| Cl. plasmatique .....            | 3,64   | 3,60          | 3,64           |
| Cl. globulaire .....             | 2,01   | 2,08          | 2,09           |
| Rapport ClG/ClP .....            | 0,55   | 0,57          | 0,56           |

deux jours après l'injection d'hémoglobine un peu d'élévation de l'urée sanguine, valeur qui a diminué par la suite en douze jours, mais sans revenir complètement à la normale. Les taux dans le sang de l'azote non protéique, des polypeptides, de l'azote aminé total, de la créatinine, de l'azote résiduel se sont montrés légèrement augmentés le cinquième jour, mais étaient à peu près revenus à la normale au onzième jour à l'exception de celui de l'urée, ce qui explique l'ascension marquée du rapport azotémique et plus encore du rapport NU/NR à ce moment (fig. 16). Ce phénomène montre que la néphrite n'était pas encore terminée à ce stade et d'ailleurs la diminution de l'élimination de la P. S. P. et l'élévation de la constante d'Ambard existaient encore à cette époque. Quant à l'épreuve de la diurèse, elle se montra normale.

En définitive, quoique la néphrite apparue chez ce chien fût bénigne et passagère, elle s'est révélée par des tests du même ordre que chez les animaux des observations précédentes, bien que ces tests aient été naturellement moins anormaux.

Ici non plus nous n'avons pu mettre en évidence de signes d'insuffisance hépatique; et le rapport albumine/globuline notamment s'est un peu élevé au lieu de s'abaisser comme dans le cas d'hépatite.

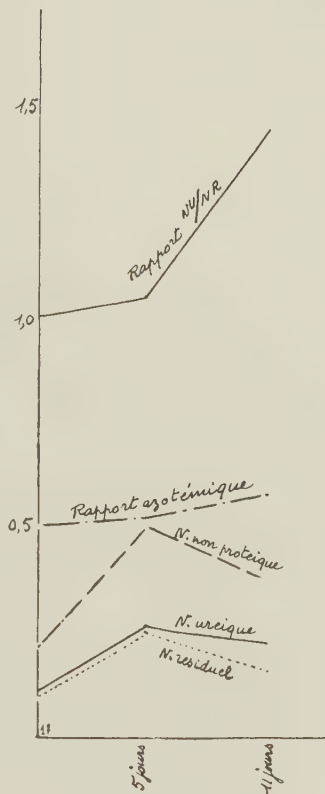


FIG. 16

## CONCLUSIONS

Il résulte des diverses observations précédentes qu'ainsi que l'a bien montré Castagnou [25] dans sa thèse, l'hémo-

globine administrée sous une concentration convenable ne provoque pas habituellement de troubles du fonctionnement du foie, mais détermine des néphrites pures de type azotémique.

Chez aucun de nos animaux en effet nous n'avons observé d'urobilinurie, d'hyperlipémie, d'hypofibrinémie, de rétention anormale du rose bengale, ni d'élimination prolongée du galactose.

Il est vrai que comme chez les chiens intoxiqués par le tétrachlorure de carbone et qui présentaient de ce fait une hépatite pure, nous avons constaté dans les urines une augmentation de l'azote au formol et de l'azote résiduel et dans le sang une élévation du taux des polypeptides, de l'azote au formol, de l'azote aminé total et de l'azote résiduel; mais si ces symptômes existent aussi bien dans le cas des hépatites toxiques que dans celui des néphrites azotémiques, plusieurs différences se manifestent cependant à ce sujet dans les deux cas.

La plus importante de ces différences consiste en ce que chez les chiens présentant une hépatite par intoxication avec le tétrachlorure de carbone, le taux de l'urée sanguine n'est pas augmenté tandis que chez les chiens néphrétiques il est toujours accru. Il en résulte que dans les hépatites le rapport azotémique et le rapport NU/NR s'abaissent considérablement parce que tandis que le taux de l'urée ne bouge pas, celui de l'azote non protéique et celui de l'azote résiduel s'élèvent. Dans les néphrites azotémiques, cette dénivellation des rapports ne se produit pas. Très souvent on observe au contraire une élévation parce que le taux de l'urée croît davantage que les taux de l'azote non protéique et de l'azote résiduel. Un coup d'œil sur la courbe du chien 87 (fig. 15) montre même que ces rapports peuvent continuer à s'élever alors que l'azote uréique et l'azote résiduel baissent parce que le taux de l'azote résiduel baisse plus vite que celui de l'azote uréique.

En d'autres termes, le propre des lésions hépatiques pro-

voquant des troubles des fonctions protéiques du foie, est de créer une dissociation entre la valeur de l'urée qui reste inchangée ou diminue d'une part, et les valeurs de l'azote résiduel et de l'azote non protéique, qui s'accroissent d'autre part. Le propre des néphrites azotémiques est de réaliser une augmentation à la fois de toutes ces valeurs, généralement plus grande d'ailleurs, en ce qui concerne le taux de l'azote uréique que les taux de l'azote non protéique et de l'azote résiduel.

Par ailleurs, il existe, au point de vue des composés azotés du sang, entre les néphrites azotémiques hémoglobinuriques et les hépatites toxiques par le tétrachlorure de carbone, un autre caractère différentiel de nature plus parcellaire qui consiste en ce que le taux de la créatinine s'élève chez les néphrétiques et ne s'élève pas chez les hépatiques.

Enfin, le rapport albumine/globuline qui s'abaisse régulièrement et d'une façon extrêmement persistante comme nous l'avons vu après l'atteinte du foie par le tétrachlorure de carbone s'élève au contraire et dans des proportions considérables après l'atteinte des reins par l'hémoglobine.

Signalons comme l'a d'ailleurs remarqué Castagnou, que les néphrites hémoglobinuriques expérimentales, pas plus que les hépatites toxiques au tétrachlorure de carbone ne s'accompagnent de rétention des chlores du sang, sauf bien entendu dans les périodes d'anurie.

---

## CHAPITRE VI

---

### **Les hépato-néphrites à l'azotate d'urane**

De nombreux travaux, dont on trouvera l'exposé dans la thèse de F. J. Traissac [125], ont montré que l'administration d'azotate d'urane en injection sous-cutanée provoque l'apparition de troubles importants du foie et du rein.

Nous avons ainsi déterminé chez des chiens une hépato-néphrite chronique, en utilisant la méthode préconisée par P. Mauriac [98] et qui consiste à pratiquer des injections de 2 milligrammes d'azotate d'urane pour 10 kilogrammes de poids du corps, à huit jours d'intervalle et ensuite régulièrement tous les trois jours.

Ainsi que l'avaient signalé Garnier et Marek [56], Mauriac, les chiens ont présenté comme nous allons le voir des troubles beaucoup plus importants dans les premiers temps de l'intoxication qu'ultérieurement, ce qui est lié vraisemblablement à un phénomène d'accoutumance.

### OBSERVATION XVII

*Chien 82.* — Poids 20 kilogrammes. Il s'agit d'un chien âgé, qui, après avoir été mis au régime standard du laboratoire, subit tous les examens de sang et d'urines et les diverses épreuves fonctionnelles. Ces examens montrèrent une rétention du rose bengale légèrement pathologique, une élimination de la P. S. P. diminuée et un rapport albumine/globuline assez

faible. Néanmoins nous nous sommes servis de cet animal vu la difficulté de se procurer des chiens à cette époque.

Le 17 janvier 1939, on lui administra 2 cc. d'une solution d'azotate d'urane à 2 p. 1000, on renouvela cette injection le 25 janvier et, à partir de cette date, on intoxiqua le chien régulièrement tous les trois jours avec la même dose de toxique.

On trouvera dans le tableau ci-dessous les résultats que nous avons obtenus en pratiquant tous les deux jours le dosage de l'urée sanguine et dans les urines la recherche de l'albumine, du glucose et la présence d'éléments anormaux dans le culot de centrifugation :

|                | Glucose | Albumine | Hématies | Cylindres | Urée sanguine |
|----------------|---------|----------|----------|-----------|---------------|
| 2 jours .....  | 0       | 0,35     | 0        | 0         | 0,40          |
| 4 jours .....  | trac.   | 2,10     | +        | +         | 0,45          |
| 6 jours .....  | 2,60    | 3,50     | +        | +         | 0,72          |
| 9 jours .....  | 2,10    | 3,50     | +        | +         | 0,55          |
| 11 jours ..... | 4,10    | 4,10     | +        | +         | 0,70          |
| 13 jours ..... | 6,10    | 3,80     | +        | +         | 0,70          |
| 17 jours ..... | 3,10    | 2,50     | +        | +         | 1,00          |
| 20 jours ..... | 1,10    | 2,80     | +        | +         | 1,05          |

On voit sur ce tableau que cet animal a présenté dès le lendemain de la première intoxication une élévation du taux de l'urée dans le sang, une forte albuminurie et une légère glycosurie. On constata aussi dans les urines une grande quantité de leucocytes, d'hématies et quelques cylindres granuleux.

Tous ces symptômes persistèrent avec une égale intensité pendant une vingtaine de jours, puis s'atténuèrent un peu par la suite.

Au reste, le chien ne parut pas spécialement souffrir de ces troubles. Il continua à manger régulièrement sa ration quotidienne et ne présenta ni ascite, ni œdème.

Des examens complets furent pratiqués vingt-deux, trente-trois et quarante jours après la première intoxication. On trouvera les résultats dans le tableau XVII.

On voit que malgré la continuation de l'intoxication, les troubles, très marqués au vingt-deuxième jour, le furent un peu moins par la suite tout en restant encore très caractéristiques.

## TABLEAU XVII

*Chien 82**Examens des urines*

|                                    | Avant | 22 j. après | 33 j. après | 40 j. après |
|------------------------------------|-------|-------------|-------------|-------------|
| Glucose .....                      | 0     | 2,80        | 3,10        | 2,50        |
| Chlorures .....                    | 1,3   | 1,5         | 1,8         | 2,4         |
| Pigments biliaires .....           | 0     | 0           | 0           | 0           |
| Urobiline .....                    | 0     | 0           | 0           | 0           |
| Sels biliaires .....               | 0     | 0           | 0           | 0           |
| Urée .....                         | 6,1   | 8,2         | 13,8        | 12,7        |
| Coef. de Maillard .....            | 0,07  | 0,09        | 0,05        | 0,09        |
| Albumine .....                     | 0,07  | 1,20        | 0,80        | 0,85        |
| N. résiduel .....                  | 0,75  | 1,35        | 1,25        | 1,20        |
| Ac. aminés + NH <sup>3</sup> ..... | 0,30  | 0,55        | 0,45        | 0,65        |
| N. non protéique .....             | 3,6   | 5,15        | 7,55        | 7,10        |
| Acide urique .....                 | 0,15  | 0,15        | 0,13        | 0,12        |
| Créatine .....                     | 0,10  | 0,20        | 0,15        | 0,10        |
| Créatinine .....                   | 0,20  | 0,80        | 0,60        | 0,50        |
| Indican .....                      | 0     | 0           | 0           | 0           |
| Scatol .....                       | 0     | 0           | 0           | 0           |
| Acétone .....                      | 0     | 0           | 0           | 0           |
| Cylindres .....                    | 0     | +           | +           | +           |

*Examens du sang*

|                                    | Avant | 22 j. après | 33 j. après | 40 j. après |
|------------------------------------|-------|-------------|-------------|-------------|
| Lipémie .....                      | 5,20  | 8,40        | 8,20        | 8,30        |
| Cholestérol .....                  | 1,50  | 2,10        | 2,10        | 2,15        |
| Bilirubine .....                   | 0     | 0           | 0           | 0           |
| Fibrine .....                      | 8,75  | 7,50        | 6,00        | 6,25        |
| Protéides totaux .....             | 73,2  | 68,9        | 66,3        | 67,4        |
| Albumine .....                     | 31,5  | 29,2        | 23,8        | 22,9        |
| Globuline .....                    | 38,7  | 39,7        | 42,5        | 44,5        |
| Rapport Alb./glob. ....            | 0,81  | 0,73        | 0,56        | 0,51        |
| Urée (Xanth.) .....                | 0,40  | 0,98        | 0,49        | 0,62        |
| Polypeptides .....                 | 0,018 | 0,020       | 0,030       | 0,024       |
| Ac. aminés + NH <sup>3</sup> ..... | 0,038 | 0,045       | 0,042       | 0,045       |
| Acide urique .....                 | 0,012 | 0,015       | 0,013       | 0,012       |
| Créatinine .....                   | 0,018 | 0,025       | 0,021       | 0,020       |
| N. aminé total .....               | 0,032 | 0,038       | 0,036       | 0,038       |
| N. non protéique .....             | 0,28  | 1,00        | 0,50        | 0,67        |
| N. résiduel .....                  | 0,10  | 0,54        | 0,27        | 0,39        |
| Rapport azotémique ....            | 0,67  | 0,45        | 0,46        | 0,43        |
| Rapport NU/NR .....                | 1,90  | 0,83        | 0,85        | 0,74        |
| Cl. total .....                    | 3,09  | 2,84        | 2,87        | 2,90        |
| Cl. plasmatique .....              | 4,00  | 3,28        | 3,25        | 3,40        |
| Cl. globulaire .....               | 2,12  | 2,18        | 2,15        | 2,10        |
| Rapport ClG/CIP .....              | 0,53  | 0,66        | 0,64        | 0,61        |

*Epreuves fonctionnelles*

Rose bengale :

|                  | Avant | 22 j. après | 33 j. après | 40 j. après |
|------------------|-------|-------------|-------------|-------------|
| 5 minutes .....  | 12    | 11          | 12          | 12          |
| 15 minutes ..... | 5     | 5           | 6           | 5           |
| 30 minutes ..... | 0     | 2           | 3           | 3           |

Epreuves de la P. S. P. :

| Avant     | 22 jours après | 33 jours après | 40 jours après |
|-----------|----------------|----------------|----------------|
| 40 p. 100 | 10 p. 100      | 18 p. 100      | 20 p. 100      |

Constante d'Ambard :

| Avant | 22 jours après | 33 jours après | 40 jours après |
|-------|----------------|----------------|----------------|
| 0,08  | 0,19           | 0,20           | 0,21           |

Epreuve au Galactose :

|                 | Avant   |      |         | 22 jours après |      |         |
|-----------------|---------|------|---------|----------------|------|---------|
|                 | Vol.    | T. ‰ | Qu. él. | Vol.           | T. ‰ | Qu. él. |
| 2 heures .....  | 280 cc. | 11,1 | 3,11    | 110 cc.        | 20,1 | 2,21    |
| 4 heures .....  | 15      | 2,8  | 0,04    | 45             | 6,1  | 0,27    |
| 10 heures ..... | 125     | 0    | 0       | 700            | 2,1  | 1,47    |
| 24 heures ..... | 800     | 0    | 0       | 1.000          | 0    | 0       |
|                 |         |      | 3,15    |                |      | 3,95    |

|                 | 41 jours après |      |         |
|-----------------|----------------|------|---------|
|                 | Vol.           | T. ‰ | Qu. él. |
| 2 heures .....  | 190 cc.        | 15,0 | 2,85    |
| 4 heures .....  | 50             | 9,0  | 0,45    |
| 10 heures ..... | 650            | 2,4  | 1,56    |
| 24 heures ..... | 900            | 0    | 0       |
|                 |                |      | 4,86    |

D'après ce tableau cet animal a présenté un mélange de signes d'hépatite et de signes de néphrite, caractérisé par la rétention prolongée du rose bengale dans le sang, l'augmentation et la prolongation de l'élimination du galactose dans les urines, l'opsiurie révélée par l'épreuve du galactose, la diminution de l'élimination de la P. S. P. et l'élévation de la cons-

tante d'Ambar, l'augmentation de l'albumine, du taux de l'azote résiduel, de l'azote au formol, de la créatinine dans les urines, la présence d'une cylindrurie et, dans le sang, l'éléva-

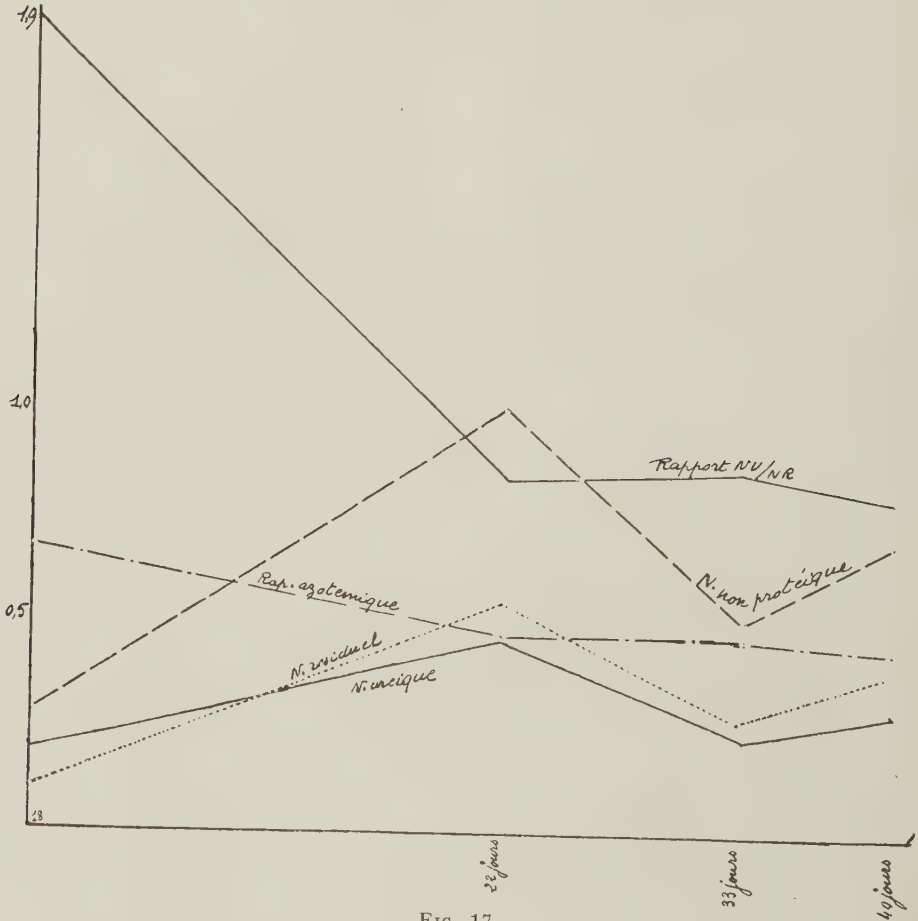


FIG. 17

tion du rapport chlore globulaire/chlore plasmatique par diminution du chlore plasmatique, l'élévation de la lipémie et de la cholestérolémie, la diminution de la fibrinémie, l'abaissement du rapport albumine/globuline, l'augmentation des polypeptides, de l'azote au formol, de l'azote aminé total, de la créatinine, de l'azote non protéique, de l'azote résiduel, enfin l'abaissement des rapports azotémique et NU/NR.

OBSERVATION XVIII

*Chien 85.* — Poids, 22 kg. 400. Après avoir subi les examens habituels, cet animal fut intoxiqué le 17 janvier 1939 avec 2 cc. d'une solution d'azotate d'urane à 2 p. 1000; on renouvela l'injection le 25 janvier et, à partir de cette date, on administra tous les trois jours la même dose de ce toxique.

|                | Glucose | Albumine | Hématies | Cylindres | Urée sanguine |
|----------------|---------|----------|----------|-----------|---------------|
| 2 jours .....  | 0       | 1,80     | +        | +         | 0,48          |
| 4 jours .....  | trac.   | 3,50     | +        | +         | 0,60          |
| 6 jours .....  | 2,40    | 4,00     | +        | +         | 0,70          |
| 9 jours .....  | 1,80    | 2,80     | +        | +         | 0,63          |
| 11 jours ..... | 3,80    | 3,20     | +        | +         | 0,60          |
| 13 jours ..... | 5,60    | 4,10     | +        | +         | 0,72          |
| 17 jours ..... | 3,50    | 3,50     | +        | +         | 0,80          |
| 20 jours ..... | 1,40    | 2,80     | +        | +         | 0,70          |

On trouvera dans le tableau ci-dessus les résultats que nous avons obtenus en pratiquant tous les deux jours le dosage de l'urée sanguine et, dans les urines, la recherche de l'albumine, du glucose et la présence d'éléments anormaux dans le culot de centrifugation. On voit sur ce tableau que cet animal a présenté dès le lendemain de la première intoxication une élévation du taux de l'urée dans le sang, une forte albuminurie, une légère glycosurie, ainsi que la présence d'une grande quantité de leucocytes, d'hématies et de quelques cylindres granuleux.

Tous ces symptômes persistèrent avec une égale intensité pendant une vingtaine de jours, puis s'atténuèrent un peu par la suite.

Au reste, le chien ne parut pas spécialement souffrir de ces troubles. Il continua à manger régulièrement sa ration quotidienne et ne présenta ni ascite, ni œdème.

Nous avons pratiqué des examens complets vingt-deux, trente-trois et quarante jours après la première intoxication. On trouvera les résultats dans le tableau XVIII.

Ils montrent, comme nous l'avons dit précédemment, que malgré la continuation de l'intoxication les troubles très marqués au vingt-deuxième jour le furent un peu moins par la suite, tout en restant encore très caractéristiques,

## TABLEAU XVIII

*Chien 85**Examens des urines*

|                                    | Avant | 22 j. après | 33 j. après | 40 j. après |
|------------------------------------|-------|-------------|-------------|-------------|
| Glucose .....                      | 0     | 2,10        | 3,50        | 2,40        |
| Chlorures .....                    | 2,10  | 1,90        | 2,10        | 3,2         |
| Pigments biliaires .....           | 0     | 0           | 0           | 0           |
| Urobiline .....                    | 0     | 0           | 0           | 0           |
| Sels biliaires .....               | 0     | 0           | 0           | 0           |
| Urée .....                         | 5,2   | 6,2         | 14,5        | 15,2        |
| Coef. de Maillard .....            | 0,04  | 0,06        | 0,06        | 0,05        |
| Albumine .....                     | 0,02  | 0,80        | 0,32        | 0,50        |
| N. résiduel .....                  | 0,85  | 1,20        | 1,10        | 1,15        |
| Ac. aminés + NH <sup>3</sup> ..... | 0,15  | 0,25        | 0,55        | 0,45        |
| N. non protéique .....             | 3,25  | 4,1         | 7,85        | 8,25        |
| Acide urique .....                 | 0,10  | 0,10        | 0,15        | 0,15        |
| Créatine .....                     | 0,10  | 0,20        | 0,15        | 0,10        |
| Créatinine .....                   | 0,40  | 0,80        | 0,60        | 0,40        |
| Indican .....                      | 0     | 0           | 0           | 0           |
| Scatol .....                       | 0     | 0           | 0           | 0           |
| Acétone .....                      | 0     | 0           | 0           | 0           |
| Cylindres .....                    | 0     | +           | +           | +           |

*Examens du sang*

|                                    | Avant | 22 j. après | 33 j. après | 40 j. après |
|------------------------------------|-------|-------------|-------------|-------------|
| Lipémie .....                      | 5,60  | 7,20        | 7,4         | 7,6         |
| Cholestérol .....                  | 1,50  | 1,70        | 1,75        | 1,80        |
| Bilirubine .....                   | 0     | 0           | 0           | 0           |
| Fibrine .....                      | 7,50  | 8,25        | 6,50        | 6,50        |
| Protéides totaux .....             | 60,4  | 62,3        | 65,1        | 65,2        |
| Albumine .....                     | 37,5  | 29,4        | 30,7        | 28,4        |
| Globuline .....                    | 22,9  | 32,9        | 34,4        | 36,8        |
| Rapport Alb./glob. ....            | 1,63  | 0,89        | 0,89        | 0,77        |
| Urée (Xanth.) .....                | 0,41  | 0,72        | 0,45        | 0,54        |
| Polypeptides .....                 | 0,024 | 0,042       | 0,028       | 0,027       |
| Ac. aminés + NH <sup>3</sup> ..... | 0,058 | 0,068       | 0,060       | 0,064       |
| Acide urique .....                 | 0,012 | 0,013       | 0,012       | 0,015       |
| Créatinine .....                   | 0,018 | 0,032       | 0,026       | 0,025       |
| N. aminé total .....               | 0,047 | 0,058       | 0,055       | 0,057       |
| N. non protéique .....             | 0,28  | 0,85        | 0,48        | 0,65        |
| N. résiduel .....                  | 0,09  | 0,51        | 0,27        | 0,40        |
| Rapport azotémique ....            | 0,67  | 0,39        | 0,43        | 0,40        |
| Rapport NU/NR .....                | 2,10  | 0,64        | 0,77        | 0,64        |
| Cl. total .....                    | 2,91  | 2,80        | 2,82        | 2,85        |
| Cl. plasmatique .....              | 3,51  | 3,15        | 3,25        | 3,30        |
| Cl. globulaire .....               | 2,05  | 2,12        | 2,10        | 2,05        |
| Rapport ClG/CIP .....              | 0,58  | 0,67        | 0,64        | 0,62        |

### *Epreuves fonctionnelles*

Rose bengale :

|                  | Avant | 22 j. après | 33 j. après | 40 j. après |
|------------------|-------|-------------|-------------|-------------|
| 5 minutes .....  | 9     | 8           | 9           | 8           |
| 15 minutes ..... | 3     | 2           | 2           | 2           |
| 30 minutes ..... | 0     | traces      | traces      | traces      |

Epreuve de la P. S. P. :

| Avant     | 22 jours après | 33 jours après | 40 jours après |
|-----------|----------------|----------------|----------------|
| 69 p. 100 | 18 p. 100      | 48 p. 100      | 50 p. 100      |

Constante d'Ambard :

| Avant | 22 jours après | 33 jours après | 40 jours après |
|-------|----------------|----------------|----------------|
| 0,11  | 0,18           | 0,14           | 0,12           |

Epreuve au Galactose :

|                 | Avant   |      |         | 22 jours après |      |         |
|-----------------|---------|------|---------|----------------|------|---------|
|                 | Vol.    | T. ‰ | Qu. él. | Vol.           | T. ‰ | Qu. él. |
| 2 heures .....  | 200 cc. | 12,5 | 2,22    | 100 cc.        | 22,0 | 2,20    |
| 4 heures .....  | 15      | 3,6  | 0,05    | 35             | 3,8  | 0,13    |
| 10 heures ..... | 450     | 0    | 0       | 600            | 0,8  | 0,48    |
| 24 heures ..... | 700     | 0    | 0       | 1.500          | 0    | 0       |
|                 |         |      | 2,30    |                |      | 2,71    |

|                 | 41 jours après |      |         |
|-----------------|----------------|------|---------|
|                 | Vol.           | T. ‰ | Qu. él. |
| 2 heures .....  | 200 cc.        | 13,0 | 2,60    |
| 4 heures .....  | 40             | 6,1  | 0,24    |
| 10 heures ..... | 710            | 1,1  | 0,78    |
| 24 heures ..... | 940            | 0    | 0       |
|                 |                |      | 3,62    |

Les troubles déterminés chez ce chien sont sensiblement les mêmes que ceux qui furent observés chez l'animal précédent, quoiqu'ils aient présenté une intensité un peu moins grande.

On constata en effet une très légère rétention du rose bengale, une légère prolongation dans l'élimination du galactose et un retard à la diurèse, une diminution de l'élimination de

la P. S. P. et une augmentation de la constante d'Ambard; dans les urines, de l'albuminurie, de la glycosurie, de la cylindrurie et une augmentation de l'azote résiduel, de l'azote au formol, de l'azote non protéique et de la créatinine; dans le

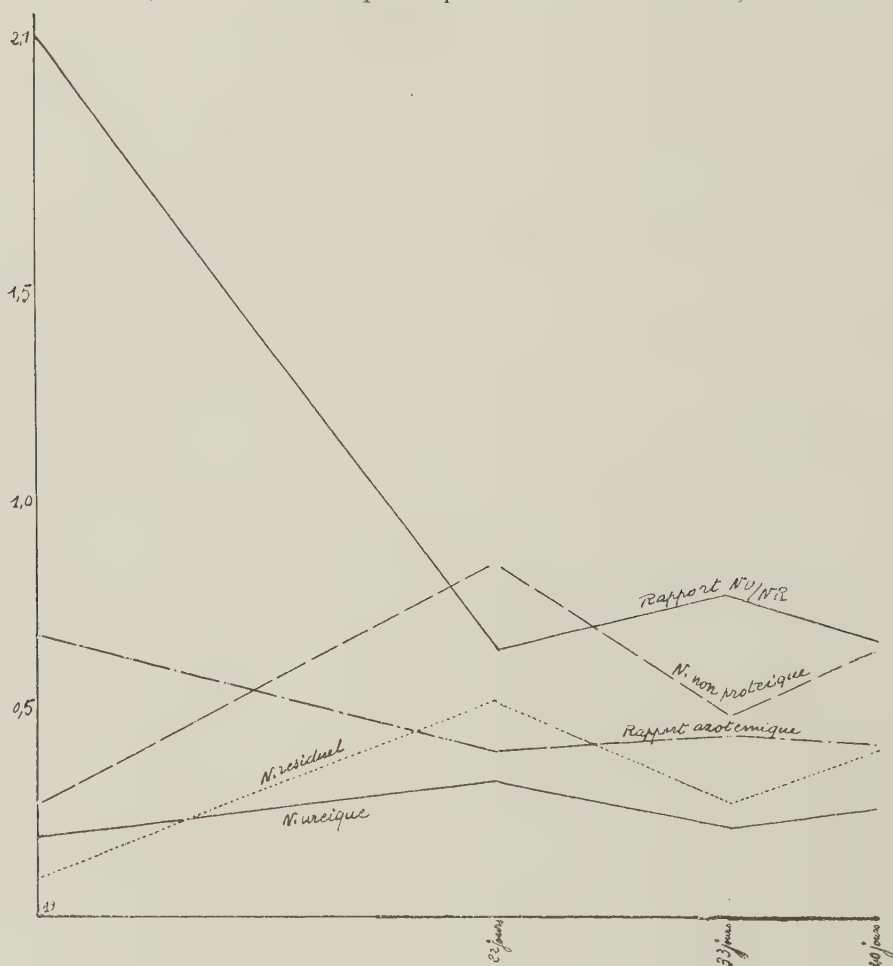


FIG. 18

sang, une augmentation du rapport chlore globulaire/chlore plasmatique par diminution du chlore plasmatique, une augmentation du taux de la lipémie, une diminution du rapport albumine/globuline, une augmentation du taux de l'urée, des polypeptides, de l'azote au formol, de l'azote non protéique, de

la créatinine, de l'azote aminé total, de l'azote résiduel et un abaissement du rapport azotémique et du rapport NU/NR.

### CONCLUSIONS

Les deux chiens traités par le nitrate d'urane ont présenté tous deux un mélange de signes d'insuffisance hépatique et d'insuffisance rénale. En ce qui concerne les signes traduisant exclusivement une insuffisance fonctionnelle du foie, nous avons constaté une prolongation de la rétention du rose bengale dans le sang, l'augmentation du temps d'élimination du galactose, une élévation de la lipémie et de la cholestérolémie et une diminution du taux de la fibrinémie. Par contre nous n'avons noté aucun trouble de la fonction biliaire.

En ce qui concerne les signes traduisant exclusivement une insuffisance fonctionnelle du rein signalons la diminution considérable de l'élimination de la P. S. P., l'élévation très appréciable du taux de la constante d'Ambard et du taux de l'urée sanguine, la présence de cylindres, d'hématies et de leucocytes dans les urines ainsi que de l'albuminurie. Enfin, il faut vraisemblablement envisager comme relevant de l'atteinte des reins, la modification, d'ailleurs légère, observée dans la teneur du sang en chlorures, et qui fut caractérisée par une élévation du rapport chlore globulaire/chlore plasmatique, due à une augmentation du chlore globulaire. Le type de néphrite constaté fut mixte.

Il reste à envisager maintenant ce que sont devenus les composés azotés du sang. Nous avons vu qu'ils sont susceptibles d'être modifiés à la fois, quoique dans un rapport différent à certains égards, au cours des processus isolés de néphrite et d'hépatite.

Chez les chiens intoxiqués par le nitrate d'urane, nous avons constaté une élévation de l'urée sanguine comme dans les néphrites azotémiques; une élévation de l'azote au

formol, des polypeptides, de l'azote non protéique, de la créatinine, de l'azote aminé total et de l'azote résiduel comme on le voit à la fois dans les néphrites et les hépatites.

Cependant, le rapport azotémique et le rapport NU/NR se sont régulièrement abaissés comme il arrive dans les processus d'hépatite et à l'inverse de ce que nous avons vu survenir dans les processus de néphrite azotémique, parce que si le taux de l'urée s'est accru du fait de la lésion rénale, et contrairement à ce qui se passe dans l'insuffisance isolée du foie, les taux de l'azote non protéique et de l'azote résiduel se sont élevés proportionnellement encore beaucoup plus par rapport au taux de l'azote uréique que dans les processus de néphrite pure, ce qui se conçoit puisqu'au facteur rénal s'est associé le facteur hépatique pour accroître ces valeurs.

Ceci montre en définitive l'intérêt des rapports azotémique et NU/NR qui, à la condition bien entendu de tenir compte pour leur appréciation du taux de l'urée sanguine, illustrent bien la différence qui existe non seulement entre les hépatites et les néphrites simples, mais encore entre ces deux affections et les hépato-néphrites associées.

Dans les néphrites azotémiques ces rapports ne se modifient pas parce que l'urée et les azotes non protéique et résiduel s'accroissent ensemble, ou s'élèvent parce que le premier s'élève plus que les deuxièmes.

Dans les hépatites, ces rapports s'abaissent parce que l'urée ne s'accroît pas tandis que les azotes non protéique et résiduel s'élèvent.

Dans les néphrites azotémiques avec hépatites, les rapports s'abaissent également parce que le processus néphrétique est seul à faire monter le taux de l'urée, tandis que les taux des azotes non protéique et résiduel s'accroissent sous l'influence à la fois de l'atteinte du rein et de celle du foie et le font ainsi proportionnellement plus que l'azote uréique.

Par ailleurs, il est très remarquable que le rapport albu-

mine/globuline s'est abaissé chez nos chiens intoxiqués par le nitrate d'urane au lieu de s'élever comme dans les néphrites hémoglobinuriques, ce qui montre vraisemblablement la prédominance à cet égard de l'insuffisance hépatique sur l'insuffisance rénale.

---

## CHAPITRE VII

---

### **Hépatites et hépato-néphrites produites par l'huile phosphorée**

Nous avons administré de l'huile phosphorée à 1/1000<sup>e</sup>, soit par voie sous-cutanée, soit par voie digestive, soit par ces deux modes d'administration à la fois. Ces divers modes opératoires nous ont permis d'obtenir des combinaisons d'hépatite et de néphrite assez variées.

Dans un cas (chien 19, observation 19) nous avons vu se constituer en huit jours une dégénérescence graisseuse profonde du foie avec une néphrite du type albuminurique, sans élévation de l'azote uréique, réalisant par conséquent une variété d'hépato-néphrite différente de celles que nous avons observées chez nos chiens intoxiqués par le nitrate d'urane, et qui ont présenté une hépato-néphrite avec néphrite de type mixte.

Dans un autre cas s'est constituée une hépato-néphrite avec néphrite de type azotémique (chien 16, observation 20).

Dans un troisième cas nous avons eu après une première intoxication par voie sous-cutanée une hépato-néphrite avec néphrite azotémique passagère, puis après une deuxième intoxication par voie digestive une hépatite simple (chien 18, observation 21).

Enfin, dans un dernier cas nous avons obtenu une hépatite pure, d'ailleurs légère (chien 20, observation 22).

Nous rapporterons les observations de ces animaux dans l'ordre où nous venons de les indiquer.

# HÉPATO-NÉPHRITE AVEC NÉPHRITE DE TYPE ALBUMINURIQUE

## OBSERVATION XIX

*Chien 19.* — Il s'agit d'un chien âgé qui, après avoir subi les examens habituels, reçut le 5 juin, par sonde gastrique, 20 cc. d'huile phosphorée au millième.

L'animal parut aussitôt assez fatigué, restant immobile et prostré pendant dix minutes. Par la suite, le chien se rétablit mais resta apathique, mangeant peu et maigrissant rapidement. Bientôt, il présenta une torpeur de plus en plus grande. On pratiqua alors à nouveau les examens fonctionnels huit jours après l'intoxication; puis on sacrifia l'animal.

TABLEAU XIX

*Chien 19*

### *Examens du sang*

|                                    | Avant | 8 jours après |
|------------------------------------|-------|---------------|
| Lipémie .....                      | 4,00  | 3,90          |
| Cholestérol .....                  | 1,20  | 1,10          |
| Bilirubine .....                   | 0     | 0,025         |
| Fibrine .....                      | 8,1   | 2,9           |
| Protéides totaux .....             | 52,1  | 52,2          |
| Albumine .....                     | 17,00 | 8,9           |
| Globuline .....                    | 35,1  | 43,3          |
| Rapport Alb./glob. ....            | 0,48  | 0,25          |
| Urée (Xanth.) .....                | 0,37  | 0,35          |
| Polypeptides .....                 | 0,028 | 0,032         |
| Ac. aminés + NH <sup>3</sup> ..... | 0,044 | 0,067         |
| Acide urique .....                 | 0,013 | 0,009         |
| Créatinine .....                   | 0,021 | 0,025         |
| N. aminé total .....               | »     | »             |
| N. non protéique .....             | 0,28  | 0,63          |
| N. résiduel .....                  | 0,11  | 0,47          |
| Rapport azotémique .....           | 0,60  | 0,25          |
| Rapport NU/NR .....                | 1,54  | 0,34          |
| Cl. total .....                    | 3,33  | 3,81          |
| Cl. plasmatique .....              | 3,57  | 3,93          |
| Cl. globulaire .....               | 2,30  | 3,23          |
| Rapport ClG/ClP .....              | 0,64  | 0,84          |

Les examens anatomiques montrèrent une dégénérescence graisseuse profonde du foie et une néphrite épithéliale grave.

Les résultats de l'exploration fonctionnelle du foie et des reins avaient d'ailleurs fait prévoir que ces deux organes présentaient une insuffisance caractérisée par des perturbations importantes.

Au point de vue hépatique, on constata la présence d'uro-

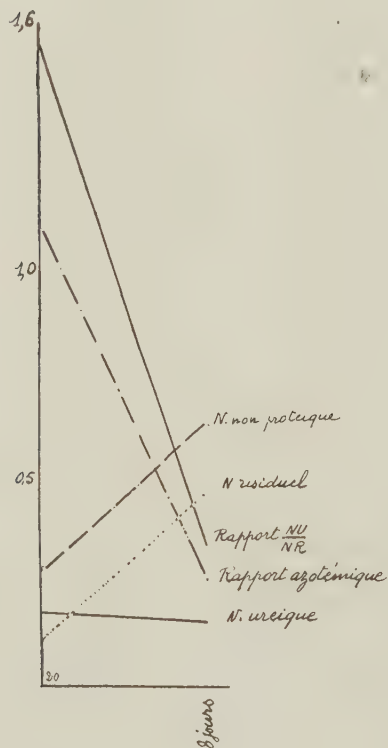


FIG. 19

biline, de sels et de pigments biliaires dans les urines, et, dans le sang, on trouva de l'hyperbilirubinémie, une diminution très marquée du rapport albumine/globuline, déjà extrêmement bas avant l'expérience, une augmentation du taux des polypeptides, de l'azote au formol, de l'azote non protéique et de l'azote résiduel. Par contre, l'épreuve du rose bengale se révéla à peu près normale, mais celle de la galactosurie provoquée montra une élimination prolongée.

Au point de vue rénal, ce chien a présenté une albuminurie de 9 gr. 50 par litre, des hématies et des cylindres granuleux en abondance, tandis que le taux de l'urée sanguine

resta normal. La constante ne s'éleva que d'une façon modérée. Cependant l'épreuve de la diurèse (galactosurie provoquée) montra une opsiurie très prononcée et celle de la P. S. P. une diminution de l'élimination qui passa de 73 p. 100 à 14 p. 100.

L'étude des rapports azotémique et  $\frac{NU}{NR}$ , qui se sont fortement abaissés, illustrent bien ici la dissociation existant entre le type de lésions rénales qui n'a pas produit de néphrite azotémique et l'hépatite qui a produit au contraire une élévation considérable du taux de l'azote résiduel.

Il est curieux qu'une dose de toxique aussi faible ait pu provoquer chez cet animal des lésions aussi graves, aboutissant en somme à une dégénérescence profonde du foie et du rein. Il s'agissait cependant d'un chien âgé et, si les épreuves fonctionnelles et les divers examens pratiqués chez lui avant l'intoxication n'avaient pas révélé de troubles apparemment nombreux, on avait constaté du moins un rapport albumine/globuline extrêmement bas, ce qui semblait indiquer tout de même une tare sur laquelle l'intoxication phosphorée paraît avoir exercé une influence profonde.

## HÉPATO-NÉPHRITE AVEC NÉPHRITE AZOTÉMIQUE

### OBSERVATION XX

*Chien 16.* — Après avoir subi tous les examens habituels, ce chien reçut sous la peau, quatre fois de suite à quatre jours d'intervalle, du 13 au 22 avril 1937, 7,4 cc. d'huile phosphorée au millième, soit en tout 30 cc. en une dizaine de jours. On refit toutes les épreuves un mois après le début de l'intoxication, puis on sacrifia l'animal.

### TABLEAU XX

*Chien 16*

#### *Examens du sang*

|                                    | Avant | 1 mois après |
|------------------------------------|-------|--------------|
| Lipémie .....                      | 4,6   | 3,8          |
| Cholestérol .....                  | 1,50  | 1,15         |
| Bilirubine .....                   | 0     | 0            |
| Fibrine .....                      | 4,9   | 5,1          |
| Protéides totaux .....             | 59,4  | 57,3         |
| Albumine .....                     | 37,9  | 22,1         |
| Globuline .....                    | 21,5  | 35,2         |
| Rapport Alb./glob. ....            | 1,76  | 0,62         |
| Urée (Xanth.) .....                | 0,19  | 0,91         |
| Polypeptides .....                 | 0,026 | 0,040        |
| Ac. aminés + NH <sup>3</sup> ..... | 0,038 | 0,051        |
| Acide urique .....                 | 0,009 | 0,016        |
| Créatinine .....                   | 0,018 | 0,016        |
| N. aminé total .....               | »     | »            |
| N. non protéique .....             | 0,19  | 0,64         |
| N. résiduel .....                  | 0,11  | 0,22         |

|                          | Avant | 1 mois après |
|--------------------------|-------|--------------|
| Rapport azotémique ..... | 0,47  | 0,66         |
| Rapport NU/NR .....      | 0,82  | 1,90         |
| Cl. total .....          | 2,96  | 3,30         |
| Cl. plasmatique .....    | 4,02  | 3,87         |
| Cl. globulaire .....     | 2,29  | 2,42         |
| Rapport CIG/CIP .....    | 0,54  | 0,62         |

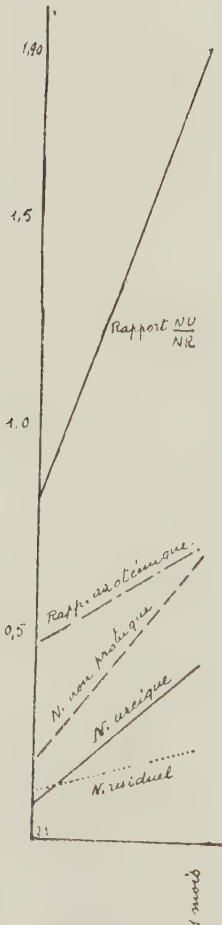


FIG. 20

Les examens histologiques montrèrent l'existence d'une hépatite modérée et parcellaire et d'une néphrite.

Les explorations fonctionnelles ne donnèrent que des résultats dissociés.

En ce qui concerne le foie, l'épreuve du rose bengale, celle de la galactosurie provoquée ne révélèrent rien d'anormal, non plus que les différents examens pratiqués sur les urines. Dans le sang, on ne constata pas de modifications dans le taux de la lipémie ni dans celui de la fibrinémie. Par contre, le rapport albumine/globuline se trouva notablement abaissé.

Les troubles spécifiquement rénaux ne se signalèrent que par l'élévation du taux de l'urée sanguine et de la constante d'Ambard. Mais l'épreuve de la P. S. P. et celle de la diurèse furent tout à fait normales.

Les déchets azotés non protéiques : polypeptides, acides aminés, azote non protéique, azote résiduel, se montrèrent accrus, mais par contre le rapport albumine/globuline se trouva notablement abaissé. Les rapports azotémique et NU/NR se sont considérablement élevés, comme on le voit dans les processus de néphrite azotémique et à l'inverse de ce qui se passe dans les processus d'hépatite. Ceci semble indiquer que chez cet animal l'insuffisance rénale paraît avoir été plus importante que l'insuffisance hépatique.

# HÉPATITE AVEC POUSSÉE DE NÉPHRITE

## AZOTÉMIQUE PASSAGÈRE

### OBSERVATION XXI

*Chien 18.* — Poids, 19 kilogrammes. Après avoir subi les examens habituels cet animal reçut par injection sous-cutanée, du 13 avril au 22 avril 1937, quatre fois 9,5 cc. d'huile phosphorée au millième. On refit tous les examens un mois et deux mois après le début de cette première intoxication. Puis on réintoxiqua le chien par ingestion d'huile phosphorée dans les conditions suivantes :

Le 19 juin 1937, 20 cc. d'huile phosphorée à 1/1000°.

Le 29 juin 1937, 10 cc. d'huile phosphorée à 1/1000°.

Le 7 juillet 1937, 20 cc. d'huile phosphorée à 1/1000°.

### TABLEAU XXI

*Chien 18*

#### *Examens du sang*

|                                  | 1 <sup>re</sup> INTOXICATION |          |          | 2 <sup>e</sup> INTOXICATION |          |          |
|----------------------------------|------------------------------|----------|----------|-----------------------------|----------|----------|
|                                  | Normal                       | 1 m. ap. | 2 m. ap. | 1 m. ap.                    | 3 m. ap. | 6 m. ap. |
| Lipémie .....                    | 5,2                          | 7,2      | 6,6      | 5,0                         | 7,2      | 6,8      |
| Cholestérol .....                | 1,45                         | 1,40     | 1,40     | 1,40                        | 1,60     | 1,55     |
| Bilirubine .....                 | 0                            | 0        | 0        | 0                           | 0        | 0        |
| Fibrine .....                    | 4,4                          | 5,9      | 5,3      | 4,8                         | 7,5      | 7,1      |
| Protéides totaux .....           | 74,8                         | 55,7     | 57,7     | 51,3                        | 66,3     | 58,4     |
| Albumine .....                   | 48,3                         | 21,6     | 14,8     | 13,2                        | 27,0     | 26,0     |
| Globuline .....                  | 26,5                         | 34,1     | 42,9     | 38,1                        | 39,3     | 32,0     |
| Rapport Alb./glob. ...           | 1,82                         | 0,63     | 0,34     | 0,34                        | 0,69     | 0,81     |
| Urée (Xanth.) .....              | 0,28                         | 0,81     | 0,30     | 0,38                        | 0,17     | 0,25     |
| Polypeptides .....               | 0,027                        | 0,030    | 0,032    | 0,034                       | 0,072    | 0,050    |
| Ac. aminés + NH <sup>3</sup> ... | 0,047                        | 0,075    | 0,092    | 0,098                       | 0,032    | 0,047    |
| Acide urique .....               | 0,014                        | 0,012    | 0,010    | 0,010                       | 0,012    | 0,011    |
| Créatinine .....                 | 0,013                        | 0,012    | 0,015    | 0,013                       | 0,015    | 0,018    |
| N. aminé total .....             | »                            | »        | »        | »                           | »        | »        |
| N. non protéique .....           | 0,29                         | 0,61     | 0,55     | 0,56                        | 0,36     | 0,32     |
| N. résiduel .....                | 0,16                         | 0,23     | 0,41     | 0,41                        | 0,28     | 0,20     |
| Rapport azotémique ..            | 0,44                         | 0,63     | 0,25     | 0,29                        | 0,22     | 0,37     |
| Rapport NU/NR .....              | 0,81                         | 1,65     | 0,34     | 0,41                        | 0,28     | 0,60     |
| Cl. total .....                  | 2,96                         | 3,21     | 3,18     | 3,21                        | 2,80     | 3,03     |
| Cl. plasmatique .....            | 3,69                         | 3,57     | 3,32     | 3,62                        | 3,64     | 4,00     |
| Cl. globulaire .....             | 2,18                         | 2,54     | 2,49     | 2,58                        | 2,01     | 2,38     |
| Rapport ClG/ClP .....            | 0,59                         | 0,71     | 0,70     | 0,71                        | 0,55     | 0,59     |

On recommença toutes les épreuves un mois, trois mois et six mois après le début de cette deuxième intoxication.

Il résulte de la lecture des tableaux ainsi que des courbes de la figure 21 que cet animal a présenté après la première intoxication, faite par voie sous-cutanée, des signes de néphrite et d'hépatite.



Fig. 21

L'hépatite s'est révélée par la présence d'urobilinurie, par un abaissement du rapport albumine/globuline, par une augmentation du taux de la lipémie, par la prolongation du temps de rétention du rose bengale dans le sang.

Les signes proprement néphrétiques ont consisté dans une diminution de l'élimination de la P. S. P. qui est passée de 77 p. 100 à 41 p. 100, une élévation de la constante d'Ambard

(0,05 à 0,19) et une augmentation de l'urée sanguine qui est montée à 0,81.

Parallèlement à ces symptômes on a constaté une légère augmentation de l'azote au formol, des polypeptides, de l'azote non protéique et de l'azote résiduel dans le sang. Les rapports azotémique et NU/NR étaient élevés au bout d'un mois, ce qui indique qu'alors les troubles néphrétiques étaient plus importants que les troubles hépatiques. Mais ces rapports se sont abaissés bien au-dessous du niveau initial au deuxième mois. A ce moment le taux de l'azote non protéique et de l'azote résiduel était encore assez élevé alors que le taux de l'azote uréique était redevenu normal. Et comme à cette époque l'épreuve de la P. S. P. et la constante d'Ambard ont donné des résultats normaux il faut admettre que la néphrite était alors guérie, mais que l'hépatite continuait.

La deuxième intoxication, réalisée cette fois par voie digestive, ne paraît pas avoir réveillé la néphrite antérieure. Le taux de l'urée sanguine ne s'est pas élevé; la P. S. P. et la constante d'Ambard sont restées normales ainsi que l'épreuve de la diurèse. Par contre, l'urobilinurie a reparu et dans le sang le taux des polypeptides, de l'azote au formol, de l'azote non protéique et de l'azote résiduel se sont accrus au moins pendant un mois. La lipémie s'est également accentuée et les rapports azotémique et NU/NR ont continué à s'abaisser pendant les trois premiers mois pour se relever pendant les trois mois suivants au fur et à mesure que les autres signes d'hépatite s'amélioraient eux-mêmes.

## HÉPATITE SIMPLE

### OBSERVATION XXII

*Chien 20.* — Poids, 16 kilogrammes. Après avoir subi les examens habituels cet animal reçut par sonde gastrique :

Le 5 juin 1937, 15 cc. d'huile phosphorée à 1/1000°.

Le 19 juin 1937, 20 cc. d'huile phosphorée à 1/1000°.

Le 29 juin 1937, 10 cc. d'huile phosphorée à 1/1000°.

Le 9 juillet 1937, 20 cc. d'huile phosphorée à 1/1000°.

On refit tous les examens huit jours, un mois et demi,

TABLEAU XXII

*Chien 20*

*Examens des urines*

|                                    | Avant | 8 j. apr. | 1 m. 1/2 apr. | 4 m. 1/2 apr. | 5 m. apr. |
|------------------------------------|-------|-----------|---------------|---------------|-----------|
| Glucose .....                      | 0     | 0         | 0             | 0             | 0         |
| Pigments biliaires .....           | 0     | +         | 0             | 0             | 0         |
| Urobiline .....                    | 0     | 0         | 0             | 0             | 0         |
| Sels biliaires .....               | 0     | 0         | 0             | 0             | 0         |
| Urée .....                         | 7,8   | 18,8      | 16,9          | 14,8          | 12,3      |
| Coef. de Maillard .....            | 0,08  | 0,07      | 0,06          | 0,09          | 0,11      |
| Albumine .....                     | 0,03  | 0,05      | 0,04          | 0,18          | 0,06      |
| N. résiduel .....                  | 0,80  | 1,45      | 1,55          | 1,00          | 1,05      |
| Ac. aminés + NH <sup>3</sup> ..... | 0,45  | 0,95      | 0,70          | 0,85          | 1,00      |
| N. non protéique .....             | 4,45  | 10,10     | 10,4          | 7,6           | 6,75      |
| Acide urique .....                 | 0,04  | 0,05      | 0,05          | 0,05          | 0,06      |
| Créatine .....                     | 0,15  | 0,10      | 0,10          | 0,15          | 0,15      |
| Créatinine .....                   | 0,10  | 0,25      | 0,20          | 0,25          | 0,40      |
| Indican .....                      | 0     | 0         | 0             | 0             | 0         |
| Scatol .....                       | 0     | 0         | 0             | 0             | 0         |
| Acétone .....                      | 0     | 0         | 0             | 0             | 0         |
| Cylindres .....                    | 0     | 0         | 0             | 0             | 0         |

*Examens du sang*

|                                    | Avant | 8 j. apr. | 1 m. 1/2 apr. | 4 m. 1/2 apr. | 5 m. apr. |
|------------------------------------|-------|-----------|---------------|---------------|-----------|
| Lipémie .....                      | 4,4   | 7,2       | 7,4           | 5,4           | 6,2       |
| Cholestérol .....                  | 1,5   | 1,60      | 1,65          | 1,40          | 1,50      |
| Bilirubine .....                   | 0     | 0         | 0             | 0             | 0         |
| Fibrine .....                      | 7,10  | 5,3       | 4,6           | 8,5           | 8,5       |
| Protéides totaux .....             | 56,7  | 57,2      | 57,5          | 57,8          | 56,5      |
| Albumine .....                     | 33,9  | 17,0      | 22,8          | 23,3          | 22,6      |
| Globuline .....                    | 22,8  | 40,2      | 34,7          | 34,5          | 33,9      |
| Rapport Alb./glob. ....            | 1,67  | 0,42      | 0,65          | 0,64          | 0,66      |
| Urée (Xanth.) .....                | 0,31  | 0,30      | 0,33          | 0,35          | 0,35      |
| Polypeptides .....                 | 0,013 | 0,019     | 0,027         | 0,033         | 0,032     |
| Ac. aminés + NH <sup>3</sup> ..... | 0,054 | 0,053     | 0,056         | 0,036         | 0,041     |
| Acide urique .....                 | 0,009 | 0,009     | 0,009         | 0,010         | 0,012     |
| Créatinine .....                   | 0,012 | 0,018     | 0,016         | 0,017         | 0,021     |
| N. aminé total .....               | »     | »         | »             | »             | »         |
| N. non protéique .....             | 0,27  | 0,50      | 0,52          | 0,39          | 0,37      |
| N. résiduel .....                  | 0,12  | 0,36      | 0,37          | 0,23          | 0,21      |
| Rapport azotémique ....            | 0,51  | 0,20      | 0,28          | 0,41          | 0,43      |
| Rapport NU/NR .....                | 1,16  | 0,38      | 0,40          | 0,69          | 0,76      |
| Cl. total .....                    | 2,80  | 2,68      | 2,72          | 3,03          | 3,23      |
| Cl. plasmatique .....              | 3,33  | 3,03      | 3,10          | 3,82          | 3,74      |
| Cl. globulaire .....               | 1,97  | 2,42      | 2,37          | 2,10          | 2,12      |
| Rapport CIG/CIP .....              | 0,59  | 0,71      | 0,76          | 0,52          | 0,56      |

quatre mois et demi et cinq mois après l'administration de la première dose de toxique.

Les résultats sont consignés dans les tableaux ci-contre :

On ne nota aucun changement dans l'élimination de la P. S. P. ni dans le chiffre de la constante d'Ambard.

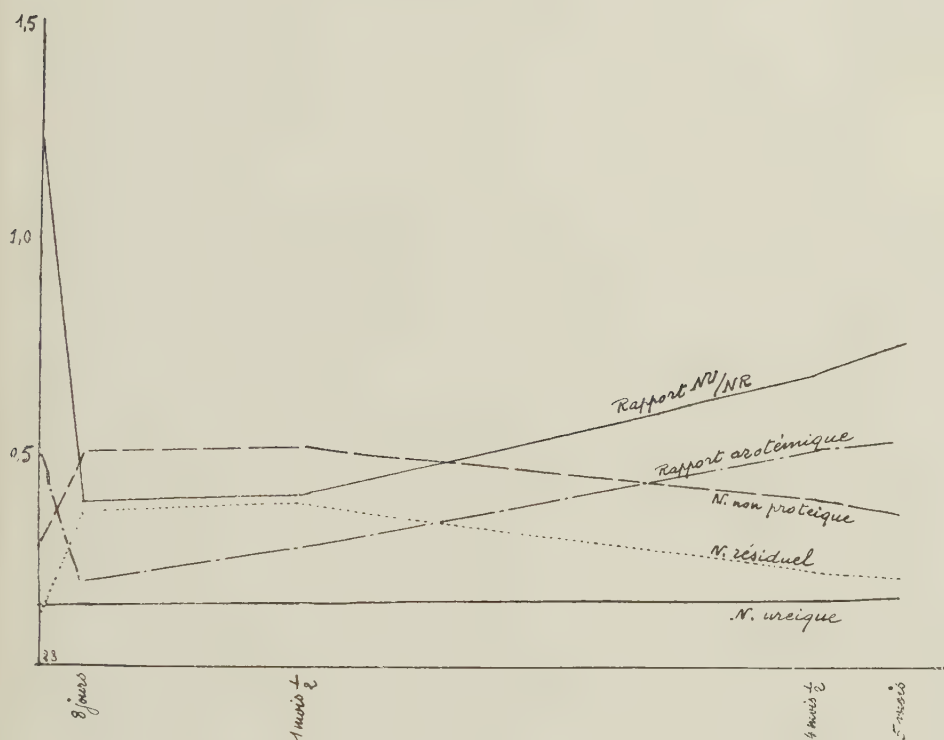


FIG. 22

Les épreuves du rose bengale et de la galactosurie provoquée furent trouvées normales.

Dans les urines on nota au huitième jour une légère urobilinurie qui disparut par la suite. Les taux d'azote résiduel et d'azote au formol s'élevèrent jusqu'au quarante-cinquième jour et restèrent pendant cinq mois au-dessus de leur taux initial.

Dans le sang le taux de la lipémie s'éleva jusqu'au quarante-cinquième jour, puis redescendit ensuite tout en restant légèrement élevé. Le taux de la fibrinémie s'abaisse durant la

même période, puis redevint normal par la suite. Le rapport albumine/globuline s'abaissa dès le huitième jour et resta très bas pendant les cinq mois. On nota une augmentation progressive et persistante du taux des polypeptides et une élévation de l'azote résiduel qui atteignit son maximum au quarante-cinquième jour et redescendit légèrement par la suite tout en restant pathologique. Cette augmentation du taux de l'azote non protéique et de l'azote résiduel explique l'abaissement des rapports azotémique et NU/NR, abaissement maximum au quarante-cinquième jour.

En résumé, cet animal a présenté des signes d'hépatite sans perturbation dans le fonctionnement des reins, signes qui furent observés pendant cinq à six semaines, puis s'atténuèrent sans disparaître complètement cependant, à l'exclusion du rapport albumine/globuline qui resta constamment abaissé.

### CONCLUSIONS

On voit d'après les observations précédentes qu'un même toxique a provoqué des troubles très différents selon l'état antérieur de l'animal et le mode d'administration du toxique. Dans tous les cas, nous avons observé des signes traduisant d'une manière indubitable une insuffisance hépatique plus ou moins durable. Ce furent l'urobilinurie, une rétention anormale du rose bengale dans le sang; parfois une augmentation de la lipémie et toujours une diminution marquée du rapport albumine/globuline.

Dans trois cas sur quatre, nous avons en outre constaté des signes d'insuffisance rénale caractérisée dans un cas par une néphrite albuminurique sans élévation de l'urée sanguine, dans les deux autres cas, par une néphrite azotémique avec élévation du taux de l'urée sanguine.

Or, chez ces trois animaux, comme chez le chien qui ne présentait que de l'hépatite rénale simple, nous avons constamment noté une augmentation des déchets azotés non protéiques du sang, c'est-à-dire du taux des polypeptides, de l'azote au formol et de l'azote résiduel.

Ces symptômes relevaient-ils de l'atteinte du foie, de celle des reins ou des deux à la fois ? La question peut se discuter pour les chiens chez lesquels l'hépatite s'est associée à une néphrite azotémique. Il est très remarquable que dans ces deux cas, les rapports azotémique et NU/NR se sont élevés comme dans le cas des néphrites hémoglobinuriques avec rétention azotée. Ceci prouve que le taux de l'urée s'est accru davantage que le taux de l'azote non protéique et de l'azote résiduel et semble indiquer que le processus néphrétique a dominé le processus hépatique. Il est très curieux d'ailleurs de remarquer que ces faits ont été observés chez les deux seuls chiens qui furent soumis à des injections sous-cutanées d'huile phosphorée.

Dans le cas d'hépto-néphrite avec néphrite de type albuminurique, les rapports NU/NR et azotémique se sont considérablement abaissés malgré la présence de l'élément néphrétique, mais il s'agissait d'une néphrite non azotémique et il est vraisemblable que l'élévation des déchets azotés non protéiques relevait beaucoup plus de l'hépatite que de la néphrite. C'est la raison pour laquelle les rapports azotémique et NU/NR se sont comportés chez ce chien comme chez les animaux présentant une hépatite simple.

Chez le chien 20, qui ne fit qu'une hépatite simple, et chez le chien 18 qui, lors de sa deuxième intoxication réalisée comme pour l'animal précédent exclusivement par la voie digestive ne présenta alors que des signes d'insuffisance hépatique, les rapports se comportèrent exactement comme chez les chiens soumis à une intoxication par le tétrachlorure de carbone.

---

## CHAPITRE VIII

---

### **Vue d'ensemble et résumé**

Nos recherches ont porté sur vingt-deux chiens qui subirent une intoxication par le tétrachlorure de carbone par voie gastrique, pour huit d'entre eux; la ligature du cholédoque, pour trois d'entre eux; une injection d'hémoglobine dans les veines, pour cinq d'entre eux; des injections sous-cutanées d'azotate d'urane, pour deux d'entre eux; et enfin l'administration de phosphore par voie gastrique ou par voie sous-cutanée pour les quatre derniers.

Dans certains cas ont été obtenus des processus d'insuffisance hépatique isolés et dans d'autres d'insuffisance rénale. Mais chez plusieurs ont été observés des signes de souffrance à la fois de la glande hépatique et des reins, et ceci n'a pas dépendu toujours uniquement de la nature de l'intoxication mise en jeu.

Si l'administration du tétrachlorure de carbone par voie gastrique ne provoque en général qu'une agression sur le foie, si l'injection intraveineuse d'hémoglobine ne détermine qu'une atteinte isolée du rein, si l'intoxication par le nitrate d'urane provoque régulièrement des lésions d'hépatite et de néphrite mixte, l'administration de phosphore par contre a produit dans un cas une hépatite simple, dans deux cas des hépatites avec néphrite azotémique et dans un dernier cas une hépato-néphrite aiguë avec néphrite albuminurique. La ligature du cholédoque, dans un cas sur trois, a produit une néphrite de type albuminurique associée aux troubles hépatiques produits par la

rétenction biliaire, troubles hépathiques d'ailleurs légers.

Si on ajoute que dans chaque catégorie d'expériences les lésions produites et les perturbations fonctionnelles observées ont varié beaucoup selon l'intensité du processus mis en cause, le moment où les examens furent faits et, toutes choses égales par ailleurs, dans la réaction d'un animal à l'autre, on voit que l'ensemble des résultats exposés ci-dessus comporte des faits disparates et d'interprétation souvent difficile.

C'est la raison pour laquelle il faut s'attacher à dégager quelques faits généraux qui furent observés dans tous les cas et à les classer ensuite dans les syndromes simples, et secondairement dans les syndromes plus complexes.

Or il résulte de l'analyse des dosages que nous avons faits des composés azotés non protéiques du sang que, chez tous nos animaux quel qu'ait été le mode d'intoxication qu'ils ont subi, et la façon dont il fut réalisé, nous avons constamment observé une augmentation de l'azote non protéique, des polypeptides, de l'azote au formol, de l'azote aminé total et de l'azote résiduel. Une conclusion se dégage donc à l'évidence de ces résultats, c'est que l'élévation de ces valeurs dans le sang peut résulter aussi bien d'une atteinte du foie que d'une atteinte du rein; et que, considérées dans leur ensemble aussi bien qu'individuellement, ces valeurs ne peuvent suffire à départager cliniquement les troubles résultant d'une insuffisance fonctionnelle du foie et ceux qui résultent d'une insuffisance fonctionnelle du rein.

Il reste donc à savoir à la lumière de quelles autres données les dosages de ces corps azotés non protéiques dans le sang peuvent servir à dépister l'insuffisance fonctionnelle de ces deux organes.

C'est l'étude des syndromes purs et isolés d'insuffisance hépatique et d'insuffisance rénale qui peut seule nous donner des renseignements à cet égard.

Il est évident que des renseignements précieux seront

fournis dans chaque cas par la mise en œuvre des diverses épreuves ou examens fonctionnels spécifiques à cet égard. L'épreuve du rose bengale et, en clinique humaine tout au moins (car chez les chiens elle est de peu d'intérêt), celle de la galactosurie provoquée, les épreuves d'hyper et d'hypoglycémie provoquées, la présence d'urobiline dans les urines ou d'un taux anormal de bilirubine dans le sang, l'augmentation de la lipémie, la diminution de la fibrinémie sont autant de signes qui indiquent plus spécialement l'atteinte du foie.

La présence de cylindres et d'hématies dans les urines, la diminution de l'élimination de la P. S. P., l'augmentation de la constante d'Ambard, l'existence d'albuminurie sont des signes d'insuffisance rénale et non d'insuffisance hépatique.

L'épreuve de la diurèse par contre est susceptible de déceler une oligurie et une opsiurie qui peuvent relever de l'un ou de l'autre de ces deux processus.

Réserve faite de cette dernière épreuve, le contexte fourni par les recherches diverses qui viennent d'être énoncées autorise le plus souvent à attribuer l'augmentation des corps azotés non protéiques du sang à un facteur rénal ou à un facteur hépatique.

Mais l'étude même des corps azotés du sang, protéiques et non protéiques, permet aussi d'obtenir des renseignements à cet égard. C'est ainsi que chez tous nos chiens traités par le tétrachlorure de carbone et qui firent des hépatites simples sans néphrite, comme chez nos chiens traités par de l'hémoglobine administrée par voie veineuse et qui firent des néphrites pures de type surtout azotémique mais sans atteinte du foie, les dosages ont permis d'établir constamment trois signes différentiels importants :

1° Dans le cas d'hépatites par le tétrachlorure de carbone, le rapport albumine/globuline s'est toujours abaissé dès le lendemain de l'intoxication et il a mis des mois à se rétablir; dans le cas de néphrites hémoglobinuriques, ce même

rapport s'est au contraire toujours élevé, revenant d'ailleurs à la normale beaucoup plus vite que chez les animaux précédents.

2° Le taux de l'urée sanguine dans le cas d'hépatite simple par le tétrachlorure de carbone ne s'est jamais élevé au-dessus des valeurs normales, tandis qu'il a toujours été augmenté chez les chiens atteints de néphrite hémoglobinurique. Il en résulte que le rapport azotémique et le rapport NU/NR ont toujours été abaissés dans les cas d'hépatite simple et souvent augmentés, mais en tout cas jamais abaissés, dans ceux de néphrite azotémique pure.

3° Enfin, si nous ne pouvons souscrire aux affirmations des divers auteurs qui ont cherché dans l'étude des diverses fractions composant l'azote résiduel des signes différentiels entre l'insuffisance hépatique et l'insuffisance rénale, et qui ont ainsi admis que le taux des polypeptides, celui de l'azote au formol, celui de l'azote aminé total ou celui de certains acides aminés (dont le dosage est d'ailleurs bien aléatoire) pouvait servir à cet égard, nous devons reconnaître cependant qu'il est un corps dont les variations nous paraissent intéressantes, à ce point de vue : c'est la créatinine, comme l'ont montré Turries, Jeanrean et Cristol, Rathery et Derot.

Chez tous nos chiens qui n'ont présenté qu'une hépatite simple sans néphrite associée, le taux de la créatinine dans le sang est resté normal, tandis que chez nos chiens qui ont été atteints de néphrite de type azotémique il s'est révélé constamment augmenté.

Il est évident que les remarques que nous venons de faire ne valent que pour les néphrites de type azotémique qui sont les seules d'ailleurs dans lesquelles on observe l'augmentation non seulement de l'urée, mais aussi d'autres constituants azotés non protéiques.

Il reste maintenant à savoir comment les diverses modifications que nous venons de signaler dans les composés azotés du sang sont susceptibles de s'intriquer dans des cas d'hépatonéphrite.

Les recherches que nous avons pratiquées ne nous permettent pas d'émettre sur ce sujet des conclusions d'ordre général, car toutes les combinaisons sont possibles entre les divers types d'insuffisance hépatique et d'insuffisance rénale et le degré d'intensité que peut présenter chacun de ces types dans chacune de ces combinaisons. Les quelques données que nous avons relevées ne valent que pour les conditions dans lesquelles nous nous sommes placés.

Dans le cas des hépato-néphrites produites par le nitrate d'urane, nous avons observé en même temps que l'augmentation des taux de l'azote non protéique, des polypeptides, de l'azote au formol et de l'azote résiduel, une augmentation de l'urée. Cependant les rapports azotémique et NU/NR se sont abaissés comme dans le cas des hépatites, parce que l'élévation de l'azote uréique fut moins importante que celle de l'azote non protéique et de l'azote résiduel, la première ne relevant que de l'insuffisance rénale, la deuxième relevant à la fois de celle-ci et de l'insuffisance hépatique. Le rapport albumine/globuline a diminué au lieu de s'élever comme il l'a fait chez les chiens traités par l'hémoglobine. Ces deux derniers phénomènes indiquent que le foie a joué un rôle important à cet égard, plus important semble-t-il que le rein. Inversement, le taux de la créatinine a augmenté dans le sang, ce qui paraît lié exclusivement à l'atteinte des reins.

Les trois chiens en état de rétention biliaire du fait de la ligature du cholédoque ont présenté dans la teneur du sérum en ses divers constituants azotés, des troubles qui quoique moins intenses étaient du même ordre dans les trois cas que ceux qui furent observés chez les animaux atteints d'hépatite toxique par le tétrachlorure de carbone, ce qui prouve que la stase biliaire retentit sur les fonctions protéiques du foie. L'un de ces trois animaux fit, en même temps que de l'insuffisance hépatique liée à la rétention de la bile, une néphrite qui ne se traduisit, relativement aux deux autres chiens, par aucune modification dans le taux

des composés azotés protéiques et non protéiques du plasma sanguin. C'est qu'en l'espèce il s'agissait d'une néphrite albuminurique sans perturbations dans l'élimination des substances azotées et notamment sans augmentation de l'urée sanguine.

Les expériences conduites avec le phosphore ont abouti à des faits complexes. Le chien 20 qui reçut ce toxique par voie digestive n'a eu qu'une hépatite simple et s'est comporté exactement comme les chiens traités par le tétrachlorure de carbone. Les dosages des composés azotés du sérum montrèrent des symptômes du même ordre.

Les chiens 16 et 18 qui reçurent le phosphore par voie sous-cutanée et qui manifestèrent à la fois des signes de néphrite azotémique et des signes d'insuffisance hépatique ont présenté un tableau différent de celui des chiens atteints d'hépto-néphrites à l'azotate d'urane. Dans les deux groupes l'azote non protéique, les polypeptides, l'azote au formol, l'azote résiduel se sont élevés. Dans les deux groupes aussi le taux de l'urée a augmenté; mais tandis que chez les chiens traités par le nitrate d'urane les rapports azotémique et NU/NR se sont abaissés parce que l'azote non protéique et l'azote résiduel se sont accrus proportionnellement davantage que l'azote uréique, chez les deux chiens qui reçurent de l'huile phosphorée sous la peau les rapports azotémique et NU/NR se sont au contraire élevés, l'azote uréique ayant proportionnellement augmenté plus que l'azote résiduel et l'azote non protéique. On pourrait être tenté à priori d'expliquer ce phénomène en admettant que dans le cas d'intoxication par le nitrate d'urane la lésion hépatique fut plus importante que la lésion rénale, et que dans le cas de l'intoxication par le phosphore ce fut l'inverse. Cependant, chez les deux chiens traités par le phosphore le rapport albumine/globuline s'est abaissé comme il le fait chez les animaux atteints d'insuffisance hépatique et contrairement à ce qui se passe dans le cas d'insuffisance rénale. De même le taux de la créatinine dans

le sang ne s'est pas élevé sensiblement comme la chose se produit chez les chiens en état de néphrite.

Les faits sont en réalité très complexes et dépendent essentiellement des circonstances, de telle sorte qu'en présence d'une hépato-néphrite toutes les combinaisons peuvent s'observer dans les modifications des constituants azotés du sang.

Cette conclusion se renforce encore à la lumière des renseignements que nous avons obtenus chez le chien 19, qui, déjà malade avant de subir une intoxication par le phosphore, fut atteint d'une dégénérescence hépato-rénale aiguë rapidement mortelle après avoir subi l'administration simplement de 20 cc. d'huile phosphorée à 1 p. 1.000 par voie gastrique. Cet animal a présenté comme tous les autres une augmentation du taux des polypeptides, de l'azote au formol, de l'azote non protéique, de l'azote résiduel dans le sang. Mais son taux d'urée ne s'est pas élevé. Par contre, on a remarqué une augmentation très importante du rapport chlore globulaire/chlore plasmatique, une albuminurie considérable atteignant 9,5 par litre, de la cylindrurie, une diminution très notable de la diurèse et de l'élimination de la P. S. P. qui est passée de 77 p. 100 à 14 p. 100. On pourrait donc conclure que ce chien a fait une néphrite de type albuminurique sans augmentation de l'urée et que par suite l'élévation des composés azotés non protéiques du sang ne pouvait être liée qu'à l'atteinte profonde du foie révélée par ailleurs par l'urobilinurie, la pigmenturie, l'hyperbilirubinémie, l'hypofibrinémie, l'abaissement du rapport albumine/globuline. En réalité, cet animal présentait une dégénérescence aiguë de son foie et il est très possible que l'absence de l'élévation de l'urée dans le sang ait été liée à une insuffisance de la fonction uréopoiétique de cet organe. On voit combien dans ces conditions la question peut devenir complexe. Il faut d'ailleurs remarquer qu'il s'agit là d'un cas extrême dans lequel la dégénérescence du foie était très prononcée et il est vraisemblable que, dans

les atteintes moins marquées, les troubles qui peuvent survenir dans la fonction urécopoïétique du foie ne sont pas de nature à modifier sensiblement les résultats que nous avons rapportés plus haut sur les modifications des substances azotées sériques dans les hépatites simples. Dans bien des cas où les examens histologiques révélèrent l'existence de lésions hépatiques importantes, sans altération des reins, le taux de l'urée sanguine fut trouvé normal, et il semble qu'il faille vraiment des dégénérescences profondes et étendues du foie pour que ce taux s'abaisse et *a fortiori* pour qu'il ne s'élève pas, lorsqu'il existe une rétention par atteinte des reins, en même temps.

---



## CONCLUSIONS

---

1° Les taux de l'azote résiduel, des polypeptides, de l'azote au formol, de l'azote aminé total dans le sérum sanguin s'élèvent chez les chiens atteints d'hépatite pure, sans néphrite associée, par suite d'une intoxication avec le tétrachlorure de carbone ou le phosphore, ou d'une rétention biliaire consécutive à une ligature du canal cholédoque.

2° L'augmentation de la teneur du sérum sanguin en ces divers composés azotés non protéiques s'observe également chez les chiens atteints de néphrite pure de type azotémique, sans hépatite associée, à la suite de l'administration dans les veines d'une solution d'hémoglobine de concentration toxique.

3° Les dosages qui ont porté sur les corps azotés du sérum sanguin ont permis de discerner chez les animaux trois différences essentielles entre les résultats obtenus dans les cas d'hépatite sans néphrite azotémique, et ceux qui furent observés dans les cas de néphrite azotémique sans hépatite.

a) Dans les hépatites le rapport albumine/globuline s'abaisse rapidement par diminution de l'albumine et augmentation des globulines. Après cessation de l'intoxication et amélioration des lésions du foie, ce rapport ne revient vers son taux initial qu'au bout de nombreux mois.

Dans les néphrites hémoglobinuriques, le rapport albumine/globuline s'élève précocement, mais en cas d'amélio-

ration des lésions rénales, revient assez rapidement vers la normale.

b) Dans les hépatites, le taux de l'urée sanguine ne s'élève pas. Il en résulte un abaissement plus ou moins considérable des rapports azotémique et azote uréique/azote résiduel.

Dans les néphrites azotémiques, le taux de l'urée sanguine s'accroît; et selon qu'il le fait plus intensivement ou non que celui de l'azote non protéique et celui de l'azote résiduel, les rapports azotémique et azote uréique/azote résiduel s'élèvent ou restent au même niveau.

c) Dans les néphrites azotémiques, la teneur du sang en créatinine augmente. Dans les hépatites cette valeur n'est pas modifiée.

4° Les hépto-néphrites, qu'elles soient produites par le nitrate d'urane, le phosphore ou la rétention biliaire, s'accompagnent toujours d'une augmentation dans le sang des taux de l'azote non protéique, de l'azote résiduel, des polypeptides, de l'azote au formol, de l'azote aminé total; mais de multiples combinaisons peuvent être observées dans l'association de ce groupe de symptômes avec les signes plus spécifiques d'une insuffisance rénale ou d'une insuffisance hépatique.

Vu :  
*Le Doyen,*  
PIERRE MAURIAC

Vu, bon à imprimer :  
*Le Président,*  
E. AUBERTIN

Vu et permis d'imprimer :  
Bordeaux, le 12 Juin 1939.  
*Le Recteur de l'Académie,*  
G. BOUSSAGOL.

## BIBLIOGRAPHIE

---

1. AAGI (Hagi), PARASCHIV et CIMINO. — Recherches sur la créatininémie dans les néphrites expérimentales chez les chiens. *C. R. de la Soc. de Biol.*, t. CXVII, p. 124, 1934.
2. ABRAMI (P.) et WALLICH (R.). — Modifications du sérum sanguin au cours des cirrhoses du foie avec ascite. *Presse Médicale*, p. 723, mai 1929.
3. AUBERTIN (E.), LACOSTE (A.) et CASTAGNOU (R.). — Sur le pouvoir toxique de l'hémoglobine administrée par voie veineuse chez le chien. *C. R. de la Soc. de Biol. de Bordeaux*, 15 mars 1939.
4. AUBERTIN (E.), LACOSTE (A.), CASTAGNOU (R.). — Les néphrites hémoglobinuriques expérimentales. *C. R. de la Soc. de Biol. de Bordeaux*, 15 mars 1939.
5. AUBERTIN (E.), LACOSTE (A.), CASTAGNOU (R.). — Teneur en fer des divers organes chez des chiens ayant subi une injection d'hémoglobine dans les veines. *C. R. de la Soc. de Biol. de Bordeaux*, 15 mars 1939.
6. AUBERTIN (E.) et SAPPEY (F.). — Injection intraveineuse d'une solution d'hémoglobine de cheval comme traitement de l'anémie aiguë par saignée chez le chien. *C. R. de la Soc. de Biol.*, t. CXV, p. 233, 1936.
7. AUBERTIN (E.), WANGERMEZ (C.), SAPPEY (F.). — Pression colloïdale osmotique et toxicité des solutions d'hémoglobine hétérogène en injection intraveineuse chez le chien. *C. R. de la Soc. de Biol.*, t. CXV, p. 236, 1936.
8. AUBERTIN (E.), LACOSTE (A.), de LACHAUD (R.) et MARTINET (R.). — Hépatites toxiques expérimentales et exploration fonctionnelle du foie. *Congrès Interna-*

*tional de l'insuffisance hépatique*, t. II, p. 257, Vichy, 1937.

9. AUBERTIN (E.), LACOSTE (A.), de LACHAUD (R.) et MARTINET (R.). — Exploration fonctionnelle du foie chez des chiens intoxiqués par le tétrachlorure de carbone ou l'huile phosphorée. *C. R. de la Soc. de Biol.*, t. CXXVII, p. 54, 1938.
10. BECHER. — Les différences dans l'état du sang entre l'insuffisance rénale de la néphrite aiguë et celle de la sclérose rénale et l'emploi de la réaction xantho-protéique pour le diagnostic et le pronostic de l'insuffisance rénale. *Munchener Medizinische Wochenschrift*, t. LXXII, juin 1925.
11. BECHER et HERMANN. — *Deutsches, Archiv. für Klinische Medizin*, t. CLXXIII, p. 1, 1932.
12. BENEDITTI. — La polypeptidémie dans les maladies du sang et du foie. *Archivio di Pathologia e clinica medica*, août 1936.
13. BERGLUND. — La rétention azotée dans les néphrites chroniques et sa signification. *Journal of the American Medical Association*, p. 1375, 1922.
14. BINET (L.) et CODOUNIS (A.). — Influence de la traversée du foie sur les albumines du sérum. *Bulletin et Mémoire de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, 13 novembre 1931.
15. BRODIN (P.). — Les variations de l'azote résiduel du sérum sanguin. Leur importance comme signe d'insuffisance hépatique. *Thèse Médecine*, Paris, 1913.
16. BRODIN (P.). — L'azote résiduel dans les néphrites. *C. R. de la Soc. de Biol.*, t. LXXXIII, p. 902, janvier 1920.
17. BRODIN (P.) et GRIGAUT (A.). — Les hyperazotémies aiguës et l'importance de l'azote résiduel comme signe d'insuffisance hépatique. *Bulletin et Mémoire de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, p. 1667, 29 novembre 1935.
18. BUFANO. — Les variations de l'amino-acidurie après injection intraveineuse de glycolcolle dans différents états fonctionnels du foie. *Rivista di Clinica Medica*, t. 24, p. 797.

19. BUFANO. — Les variations de l'amino-acidémie après injection intraveineuse de glyco-colle dans différents états fonctionnels du foie. *Rivista di Chirurgia*, t. XXIX, p. 799.
20. BURCHI. — L'ammoniurie dans l'insuffisance hépatique. *Fol. Clin. Chim. et Min.*, p. 30, 1926.
21. CACCURY et CHIARELLO. — Sur un nouveau procédé d'exploration fonctionnelle du foie. *Archives des maladies de l'appareil digestif et de la nutrition*, p. 841, octobre 1934.
22. CANTAROW et DAVIS. — Azote non protéïque du sang et créatinine dans les néphrites. *Journal of laboratory and Clinical Medicine*, février 1933.
23. CARNOT, GIRARD et RATHERY (F.). — A propos de l'azote résiduel du sang dans les néphrites. *C. R. de la Soc. de Biol.* p. 83, 1921.
24. CARNOT, GIRARD et M<sup>lle</sup> MOISSONNIER. — Résultats du dosage de l'hypobromite et du xanthidrol dans les néphrites. *C. R. de la Soc. de Biol.*, 1929.
25. CASTAGNOU (R.). — Etude toxicologique, physiologique et histophysiologique de l'hémoglobine en solution, administrée à dose thérapeutique par voie veineuse à des chiens en état d'anémie aiguë par saignée. *Thèse Pharmacie*, Bordeaux, 1939.
26. CAULAERT, DEVILLER et HOFF. — *C. R. de la Soc. de Biol.*, t. CXI, p. 735, 1932.
27. CERQUA. — La courbe amino-acidurique dans l'urémie expérimentale. *Minerva Medica*, 8 décembre 1933.
28. CHABANNIER et de CASTRO de GALHARDO. — Du rôle de l'azote non uréique du plasma dans la détermination des symptômes urémiques. *Presse Médicale*, n° 67, p. 653, 1920.
29. CHASATZSKY. — L'azote résiduel, l'azote uréique et les acides aminés du sang dans l'insuffisance hépatique. *Zeitschrift für Klinische Medizin*, p. 105, 1927.
30. CHAUFFARD. — A propos de la teneur azotée du sérum chez les hépatiques. *Bulletin et Mémoire de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, 1913.
31. CIONINI. — *Minerva medica*, mai 1937.

32. COHEN et LEWIN (J.). — Le test aux protéines comme moyen d'exploration fonctionnelle du foie. *Archives of Internal Medicine*, 1927.
33. CRISTOL (P.). — Sur l'existence et la signification de l'hyperpolypeptidémie chez les néphrétiques. *Paris Medical*, p. 307, 21 octobre 1933.
34. CRISTOL (P.) et PUECH (A.). — Rôle des polypeptides dans l'intoxication; indice de polypeptidémie et néphrite chronique. *Annales de Médecine*, juin 1929.
35. CRISTOL (P.) et PUECH (A.). — Signification sur l'indice de polypeptidémie et l'indice de désamination. *Bulletin et Mémoire de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, p. 1828, 1926.
36. CRISTOL (P.), PUECH (A.) et MONNIER (P.). — La polypeptidémie dans les rétentions azotées. *Gazette des Hôpitaux*, n° 49, p. 959, 1931; n° 51, p. 999, 1931.
37. DALMATOFF (M. K.). — L'azote résiduel du sang dans l'urémie expérimentale. *Journal of experimental biology*, t. 31, p. 8, 1929.
38. DAVIDOVITCH (O.). — Contribution à l'étude de l'azote résiduel du sérum sanguin. *Thèse Médecine Montpellier*, 1925.
39. DOYON. — Rapport du foie avec la coagulation. *Journal de Physiologie et de Pathologie générale*, p. 229, mars 1912.
40. DUBOIS (G.). — Le pronostic des scléroses rénales, *Klinische Wochenschrift*, avril 1925.
41. DULIÈRE. — Technique pour le dosage du fibrinogène dans le sang humain. *Bulletin de la Société de Chimie biologique*, t. XVIII, p. 231, janvier 1936.
42. DUNAN (J.). et VAGUE (J.). — *Congrès international de l'insuffisance hépatique*, Vichy, t. II, p. 134, 1937.
43. DUVAL et ROUX (Ch.). — L'hyperazotémie post-opératoire, élément possible de pronostic favorable. *Bulletin et Mémoire de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, p. 1583, 22 novembre 1935.
44. DUVAL, ROUX (Ch.) et GOIFFON. — Essai sur l'intoxication par les polypeptides. *Presse Médicale*, 14 novembre 1934.

45. ELSWORTH (R.). — Le taux de la guanidinémie à l'état normal et dans les maladies du foie. *John Hopkins Hospital Bulletin*, p. 296, avril 1930.
46. FALK et SAXL. — *Zeitschrift für Klinische Medizin*, t. LXXIII, p. 325, 1911.
47. FIESSINGER, OLIVIER et HERBAIN. — Indice de désamination sanguine comme épreuve d'exploration fonctionnelle du foie. *Bulletin et Mémoire de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, t. I, n° 35, 14 novembre 1926.
48. FIESSINGER, HERBAIN et LANCON. — La traversée hépatique des polypeptides. *Archives internationales de Pharmacologie et de Thérapeutique*, t. XCIII, p. 216, 1932.
49. FIESSINGER, HERBAIN et LANCON. — L'évolution de la polypeptidémie chez les chiens porteurs de fistule d'Eck ou après hépatectomie totale. *C. R. de la Soc. de Biol.*, p. 371 et p. 517, 18 juin 1932.
50. FIESSINGER. — Intoxication par les polypeptides. *Presse Médicale*, 14 novembre 1934.
51. FIESSINGER et GOTHÉ (M<sup>lle</sup>). — Evolution du rapport S/G après hépatectomie totale et fistule chez le chien. *C. R. de la Soc. de Biol.*, 18 mai 1933.
52. FILINSKI. — Augmentation du taux de la globuline dans le sérum comme résultat de l'insuffisance hépatique. *Presse Médicale*, 18 mars 1922.
53. FLORA (DE). — *Riforma Medica*, p. 1167, 1935.
54. FRANCKE. — Rétention de l'azote résiduel et des corps aromatiques et sa localisation anatomique dans l'insuffisance rénale expérimentale. *C. R. de la Soc. de Biol.*, t. XCVIII, p. 1053, 1928.
55. FUENTES et DUOMARCO. — Répartition de l'azote total non protéique dans l'urémie expérimentale, *Revista de la Assoc. Med. Argentina*, 1929.
56. GARNIER et MAREK. — Toxicité du nitrate d'urane pour le lapin. *C. R. de la Soc. de Biol.*, t. CII, p. 978, 1929; t. CIII, p. 1077, 1930; t. CVII, p. 99, 1931; t. CVII, p. 938, 1931; t. CVIII, p. 651, 1931; *Presse Médicale*, n° 42, p. 830, 1932.

57. GARDNER et GROVE. — Etude sur l'intoxication au tétrachlorure de carbone. *John Hopkins Hospital Bulletin*, p. 107, 1925.
58. GARTSEVA et YANISKOV (M.). — L'aminocidémie dans les maladies aiguës du foie. *Vrachebnaya Gazeta Leningrad*, décembre 1930.
59. GAUTHEREAU (M<sup>11e</sup>). — Dosage pondéral de la fibrinémie, valeur sémiologique en particulier dans les affections hépato-biliaires. *Thèse Médecine*, Paris, 1937.
60. GEILL. — La fibrine dans les maladies de foie. *Hospitalstende*, Copenhague.
61. GLAESSNER. — L'exploration fonctionnelle de l'insuffisance hépatique. *Congrès International de Vichy*, t. 1, p. 11, 1937.
62. GOIFFON et SPAEY (F.). — Méthode colorimétrique de mesure des polypeptides du sérum. *C. R. de la Soc. de Biol.*, p. 812, 5 novembre 1921.
63. GOTHIE (M<sup>11e</sup>). — Sur les constituants protidiques du sang. *Thèse*, Paris, 1934.
64. GOVAERTS. — Quotient albumineux et pression osmotique des protéines. *C. R. de la Soc. de Biol.*, t. VC, p. 724, 1926. Influence de la teneur du sérum en albumine et en globuline sur la pression osmotique des protéines et sur la formation des œdèmes. *Bulletin Académie royale de Médecine de Bruxelles*, série V, p. 356, 1927.
65. GRIGAUT et THIERRY. — Procédé de dosage de l'azote non protéique du sang. *C. R. de la Soc. de Biol.*, p. 812, 5 novembre 1921.
66. GRUAT et RATHERY. — Les variations de la teneur du sang en azote uréique, azote total, azote résiduel chez les urémiques. *C. R. de la Soc. de Biol.*, 29 mai 1920.
67. HARRIS. — Dosage des amino-acides. *Biochemical journal*, t. XXIX, p. 2820, 1935.
68. HIRRAIS. — Signification du foie dans le métabolisme de la guanidine. *The Japanese journal of gastro-enterology*, t. I, n° 1, p. 56, avril 1937.
69. HIRSCHERG. — Les rapports azoturiques et leur signification dans l'exploration de la fonction uréogénique du foie. *Thèse*, Paris, 1926.

70. HOESCH et SIEVERT. — *Klinische Wochenschrift*, p. 1357, 1934.
71. IGNAZIO. — *Archives of pathology*, t. III, p. 1, 1935.
72. JANKELSON, SEGAL, AISNER. — La tyrosinurie et ses relations avec la pathogénie du foie. *American Journal of the Medical Sciences*, février 1937.
73. JASTROWITZ. — *Arch. of exp. pathol. and ther.*, p. 463, 1908.
74. FAVAL. — Elévation du rapport azoturique humoral chez les azotémiques. *C. R. de la Soc. de Biol.*, 15 février 1913.
75. JEANREAN et CRISTOL (P.). — Valeur pronostique de l'hypercréatininémie dans les néphrites azotémiques. *C. R. de la Soc. de Biol.*, mars 1923.
76. KOHN (R.) et STEIN (L.). — Evolution de la courbe de l'ammoniaque après administration intraveineuse de glycocolle en cas de maladie du foie. *Klinische Wochenschrift*, t. XIV, n° 7, p. 233, 16 février 1935.
77. KROKIEWICZ. — La valeur du dosage de l'indican dans le sérum sanguin comme élément pronostic au cours des processus inflammatoires rénaux. *Polska gazeta lekarska*, mai 1927.
78. LABBÉ (M.), NEPVEUX (F.) et SZCZELICH. — Le rapport azoturique; sa signification. *Archives des maladies de nutrition et de l'appareil digestif*, n° 1, p. 1, janvier 1931.
79. LABBÉ (M.), NEPVEUX (F.) et SZCZELICH. — Relations entre l'urée et l'azote total du sang. Méthode de détermination et signification. *C. R. de la Soc. de Biol.*, t. CX, p. 423, 1932.
80. LABBÉ (M.), ROUBEAU (H.), NEPVEUX (F.). — Rapport azotémique et acides aminés dans les ictères. *C. R. de la Soc. de Biol.*, février 1931.
81. LABBÉ (M.) et NEPVEUX (F.). — Valeur du rapport azotémique pour le diagnostic de l'insuffisance hépatique. *Bulletin et Mémoire de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, p. 575, 27 mars 1931.
82. LACOSTE (A.), AUBERTIN (E.), CASTAGNOU (R.). — Le processus d'élimination rénale de l'hémoglobine de

- cheval administrée à des chiens préalablement saignés. *C. R. de la Soc. de Biol. de Bordeaux*, 15 mars 1939.
83. LACOSTE (A.), AUBERTIN (E.) et CASTAGNOU (R.). — Les lésions provoquées par les troubles de l'élimination retardée de l'hémoglobine de cheval, administrée à des chiens préalablement saignés. *C. R. de la Soc. de Biol. de Bordeaux*, 15 mars 1939.
84. LAMSON et WING. — Effet du tétrachlorure de carbone sur le sang. *Journal of Biological Chemistry*, p. 34, 1926.
85. LAMSON et WING. — Intoxication au tétrachlorure de carbone. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, p. 399, 1926.
86. LAUDAT. — Détermination de la formule azotée du sérum. *C. R. de la Soc. de Biol.*, p. 137, février 1937.
87. LAUDAT. — Etude comparative de la rétention de l'urée et des autres substances dans le sang des brightiques azotémiques. *C. R. de la Soc. de Biol.*, p. 23, 1921.
88. LAZZARO (G.) et GULLINI. — Les protéines sanguines dans les maladies du foie. *Il Policlinico*, p. 513, 1934.
89. LAZZARO et MAROTTA. — Prove di funzionalita epatica con carico di amino-acidi. *Il Policlinico (sez. medica)*, t. XLII, p. 379, 1935.
90. LEBERMAN. — Le dosage de l'azote résiduel comme test de l'insuffisance rénale. *Verhandlungen der physikalisch medicinischen Gesellschaft*, t. LII, p. 130, 1927.
91. LIAN, SASSIER et FRUMUSAN. — Dosage pondéral de la fibrinémie et sa valeur sémiologique. *Bulletin et Mémoire de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, p. 598, 4 mai 1936.
92. LICHTMANN et WEISS. — Tyrosinémie dans les maladies du foie. *Archivs of Internal. Medicine*, t. LIII, p. 681, 1934; t. XL, p. 98, 1931.
93. LINDERSTROM-LANG. — Méthode pour le dosage des acides aminés. *Zeitschrift für physiologische chemie*, t. CLXXIII, p. 32, 1927.
94. LOEPER, LEMAIRE et LESURE. — L'index tyramine dans les hépatites. *Bulletin et Mémoire de la Société Médi-*

- cale des Hôpitaux de Paris*, p. 413, 19 mars 1937.
95. MANKE et ROHR. — L'épreuve à la gélatine comme test d'insuffisance du foie. *Deutsches archiv. für Klinische Medizin*, décembre 1931.
96. MANZI. — Importance et signification de la polypeptidémie au cours de certains genres de néphrites. *Il Policlinico*, 1934.
97. MASSIONE (R.). — Le sang dans les états urémiques. *Giornale di Clinica medica*, 10 décembre 1932.
98. MAURIAC (P.). — Contribution à l'étude de la néphrite chronique expérimentale chez le lapin. *C. R. de la Soc. de Biol.*, t. XCIV, p. 322, 1928.
99. MEA (L.). — Rapport S/G considéré comme indice de l'état fonctionnel du foie. *Il Morgagni*, Milan, 18 décembre 1932.
100. MICHEL. — L'injection intraveineuse de glycolle comme test d'insuffisance du foie. *Revue belge des Sciences médicales*, 1936.
101. MONGUIO (J.) et KRAUSE (Fr.). — La signification du taux de l'ammoniaque pour apprécier les fonctions du foie. *Klinische Wochenschrift*, 11 août 1934.
102. MONIAS et SCHAPIRO. — L'indican dans l'insuffisance rénale. *Archivs of Internal Medicine*, p. 573, avril 1930.
103. MYERS (W.-K.) et KEEFER (S.). — Rapport des protéines du plasma dans les maladies du foie avec l'ascite et l'œdème. *Archivs of Internal Medicine*, p. 349, mars 1935.
104. NITZECU et GONTZEA. — Le foie et la créatinurie. *C. R. de la Soc. de Biol.*, t. CXXV, p. 77, 1937.
105. NONNENBRUCH (W.). — Signification clinique de l'azote résiduel. *Wiener klinische wochenschrift*, 19 fév. 1937.
106. NONNENBRUCH (W.) et WEISEV (J.). — L'azotémie non urémique. *Presse Médicale*, novembre 1935.
107. OLIVA et PESCARONA. — *Archivio per le Scienzë mediche*, t. LVII, p. 1, 1933.
108. PANAYOTOPOULOS (E.) et GADJOS (R.). — Les polypeptidases sériques. *Congrès international de l'insuffisance hépatique*, Vichy, t. II, p. 153, 1937.

109. PANAYOTOPOULOS (E.) et GADJOS (R.). — Contribution à l'étude de la protidémie chez les cirrhotiques. *Revue de Pathologie comparée*, avril 1938.
110. PAOLINI. — Métabolisme des substances azotées non protéiques du sang chez les sujets normaux, les ictériques et dans la rétention biliaire expérimentale. *Folia Medica*, 30 août 1927.
111. PHELPS et HU. — Intoxication au tétrachlorure de carbone. *Journal American Medical Association*, t. LXXXIII, p. 1254, 1924.
112. POLONOSKI (M.) et BOULANGER (P.). — La valeur du coefficient ammoniacal en clinique. *Paris Médical*, janvier 1931.
113. POLONOSKI (M.) et BOULANGER (P.). — L'ammoniaque dans l'urine au cours des maladies du rein. *Presse Médicale*, 23 mars 1929.
114. POPOVICI (N.) et RADULESCU (Al.). — Sur une nouvelle méthode de dosage des acides aminés. *Bulletin de la Société de Chimie Biologique*, t. XX, p. 73, 1938.
115. PRUNELL, SIRTÀ (Y.) et CANALE (F.-C.). — L'hyperpoly-peptidémie post-opératoire dans les néphrites urémigènes et les insuffisances hépatiques. *Acto del Congreso de Biol. de Montevideo*, 7 octobre 1930.
116. RATHERY et DEROT. — Recherche clinique sur la créatinémie dans les néphrites. *Bulletin et Mémoire de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, 13 novembre 1932.
117. RATHERY et DEROT. — Etude sur le taux de la créatinémie en dehors de néphrites et surtout chez les hépatiques, les asystoliques et les diabétiques. *Bulletin et Mémoire de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, 13 novembre 1932.
118. ROSENTHAL et LILLIE. — Intoxication au tétrachlorure de carbone. *American Journal of Physiology*, 1931.
119. SACCHI. — Etude sur l'hyperammoniurie provoquée. *Minerva Medica*, juin 1933.
120. SCHMIDT. — *Zeitschrift für Experimentelle Medizin*, t. XXXV, p. 288, 1935.
121. STRAUBE (G.) et LEITRITZ (E.). — L'azote résiduel dans

- le sang et dans le L. C. R. chez les sujets normaux et chez les rénaux. *Klinische Wochenschrift*, t. XIII, p. 1779, 1934.
122. STRAUSS. — Signification de l'azote résiduel pour le diagnostic et le pronostic des maladies de rein. *Deutsches Medizinische Wochenschrift*, t. LIX, p. 808, 1933.
123. THIERS (H.). — Valeur de l'indoxylémie dans les maladies des reins. *Journal de Médecine de Lyon*, 20 avril 1931.
124. TONIETTI. — Sur la valeur de quelques méthodes d'exploration fonctionnelle du foie. *Il Policlinico*, février 1928.
125. TRAISSAC (F.). — Contribution à l'étude de la pathogénie des néphrites. L'intoxication expérimentale par le nitrate d'urane. *Thèse Médecine*, Bordeaux, 1932.
126. TUMER et BOCKUS. — Les protides sériques dans les maladies de foie. *American Journal of the Medical Sciences*, juin 1937.
127. TURRIES. — Créatininémie et métabolisme créatinique. *Thèse*, Montpellier, 1926.
128. USSEGLIO et OLIARO. — L'azote aminé dans les maladies de foie. *Inst. de Pathol. Méd. de l'Université de Turin*, 1933.
129. VAN SLYKE. — Dosage de l'azote aminé dans le sang. *Journal of Biological Chemistry*, t. XII, p. 275, 1912.
130. VARELA et RUBINO. — Sur la nature de l'hyperazotémie des hépatites aiguës. *Annales de Médecine*, t. XXXVII, p. 290, 1935.
131. WEISS. — Signification de la tyrosine dans l'urine. *Klinische Wochenschrift*, avril 1936.
132. WINKFIELD, BUTCH et CONN. — Cirrhose du foie due au tétrachlorure de carbone. *Journal American Medical Association*, août 1932.
133. WOLFF. — Sur l'albumosémie à l'état physiologique et pathologique. *Annales de Médecine*, p. 185, 1921.
-



## TABLE DES MATIÈRES

---

|                                                                                          | Pages |
|------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| AVANT-PROPOS . . . . .                                                                   | 9     |
| CHAPITRE I <sup>er</sup> . — Historique . . . . .                                        | 11    |
| CHAPITRE II. — Techniques et conditions générales d'expérimentation . . . . .            | 19    |
| CHAPITRE III. — Hépatites toxiques par le tétrachlorure de carbone . . . . .             | 28    |
| CHAPITRE IV. — Hépatites par ligature du canal cholédoque. . . . .                       | 51    |
| CHAPITRE V. — Néphrites hémoglobinuriques . . . . .                                      | 59    |
| CHAPITRE VI. — Les hépato-néphrites à l'azotate d'urane . . . . .                        | 80    |
| CHAPITRE VII. — Hépatites et hépato-néphrites produites par l'huile phosphorée . . . . . | 92    |
| CHAPITRE VIII. — Vue d'ensemble et Résumé . . . . .                                      | 104   |
| CONCLUSIONS . . . . .                                                                    | 113   |
| BIBLIOGRAPHIE . . . . .                                                                  | 115   |









